

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2013-510092

(P2013-510092A)

(43) 公表日 平成25年3月21日(2013.3.21)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/198 (2006.01)	A 6 1 K 31/198	4 C 0 3 3
A 6 1 K 31/53 (2006.01)	A 6 1 K 31/53	4 C 0 3 7
A 6 1 K 31/505 (2006.01)	A 6 1 K 31/505	4 C 0 5 5
A 6 1 K 31/4965 (2006.01)	A 6 1 K 31/4965	4 C 0 6 3
A 6 1 K 31/497 (2006.01)	A 6 1 K 31/497	4 C 0 8 6
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 110 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2012-537220 (P2012-537220)	(71) 出願人 508192566 レクシコン ファーマシューティカルズ インコーポレイテッド アメリカ合衆国 77381 テキサス州 ザ ウッドランズ テクノロジー フォ レスト プレイス 8800
(86) (22) 出願日 平成22年11月4日 (2010.11.4)	(74) 代理人 110000796 特許業務法人三枝国際特許事務所
(85) 翻訳文提出日 平成24年6月13日 (2012.6.13)	(72) 発明者 オラヴェツ タマス アメリカ合衆国 77389 テキサス州 ザ ウッドランズ オークウッド プレ イス 206
(86) 国際出願番号 PCT/US2010/055363	Fターム(参考) 4C033 AD09 AD11 AD20 4C037 MA03 QA07
(87) 国際公開番号 W02011/056916	
(87) 国際公開日 平成23年5月12日 (2011.5.12)	
(31) 優先権主張番号 61/258,473	
(32) 優先日 平成21年11月5日 (2009.11.5)	
(33) 優先権主張国 米国 (US)	
(31) 優先権主張番号 61/258,476	
(32) 優先日 平成21年11月5日 (2009.11.5)	
(33) 優先権主張国 米国 (US)	
(31) 優先権主張番号 61/303,395	
(32) 優先日 平成22年2月11日 (2010.2.11)	
(33) 優先権主張国 米国 (US)	
	最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 がんの治療のためのトリプトファンヒドロキシラーゼ阻害剤

(57) 【要約】

トリプトファンヒドロキシラーゼ阻害剤の使用を含む、がんの治療及び/又は管理のための方法及び組成物が開示される。

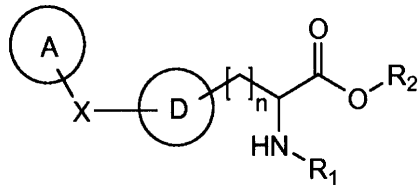
【選択図】なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

T H P を過剰発現する腫瘍の成長を抑制する方法であって、該腫瘍を式：

【化 1】



10

(式中、

A は必要に応じて置換されたシクロアルキル、アリール、又は複素環であり、

X は結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(R_4)=$ 、 $=C(R_4)-$ 、 $-C(R_3R_4)-$ 、 $-C(R_4)=C(R_4)-$ 、 $-C-C-$ 、 $-N(R_5)-$ 、 $-N(R_5)C(O)N(R_5)-$ 、 $-C(R_3R_4)N(R_5)-$ 、 $-N(R_5)C(R_3R_4)-$ 、 $-ONC(R_3)-$ 、 $-C(R_3)NO-$ 、 $-C(R_3R_4)O-$ 、 $-OC(R_3R_4)-$ 、 $-S(O_2)-$ 、 $-S(O_2)N(R_5)-$ 、 $-N(R_5)S(O_2)-$ 、 $-C(R_3R_4)S(O_2)-$ 、又は $-S(O_2)C(R_3R_4)-$ であり、

D は必要に応じて置換されたアリール又は複素環であり、

R₁ は水素、又は必要に応じて置換されたアルキル、アルキル-アリール、アルキル-複素環、アリール若しくは複素環であり、

R₂ は水素、又は必要に応じて置換されたアルキル、アルキル-アリール、アルキル-複素環、アリール若しくは複素環であり、

R₃ は水素、アルコキシ、アミノ、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、又は必要に応じて置換されたアルキルであり、

R₄ は水素、アルコキシ、アミノ、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、又は必要に応じて置換されたアルキル若しくはアリールであり、

各 R₅ は独立して、水素、又は必要に応じて置換されたアルキル若しくはアリールであり、

n は 0 ~ 3 である)

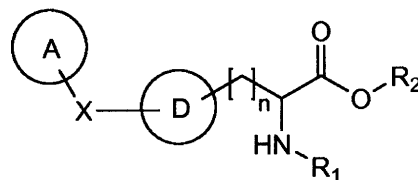
の化合物又はその薬学的に許容される塩に接触させることを含む、T H P を過剰発現する腫瘍の成長を抑制する方法。

30

【請求項 2】

セロトニンを産生する腫瘍の成長を抑制する方法であって、該腫瘍を式：

【化 2】



40

(式中、

A は必要に応じて置換されたシクロアルキル、アリール、又は複素環であり、

X は結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(R_4)=$ 、 $=C(R_4)-$ 、 $-C(R_3R_4)-$ 、 $-C(R_4)=C(R_4)-$ 、 $-C-C-$ 、 $-N(R_5)-$ 、 $-N(R_5)C(O)N(R_5)-$ 、 $-C(R_3R_4)N(R_5)-$ 、 $-N(R_5)C(R_3R_4)-$ 、 $-ONC(R_3)-$ 、 $-C(R_3)NO-$ 、 $-C(R_3R_4)O-$ 、 $-OC(R_3R_4)-$ 、 $-S(O_2)-$ 、 $-S(O_2)N(R_5)-$ 、 $-N(R_5)S(O_2)-$ 、 $-C(R_3R_4)S(O_2)-$ 、又は $-S(O_2)C(R_3R_4)-$ であり、

D は必要に応じて置換されたアリール又は複素環であり、

50

R₁ は水素、又は必要に応じて置換されたアルキル、アルキル - アリール、アルキル - 複素環、アリール若しくは複素環であり、

R₂ は水素、又は必要に応じて置換されたアルキル、アルキル - アリール、アルキル - 複素環、アリール若しくは複素環であり、

R₃ は水素、アルコキシ、アミノ、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、又は必要に応じて置換されたアルキルであり、

R₄ は水素、アルコキシ、アミノ、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、又は必要に応じて置換されたアルキル若しくはアリールであり、

各 R₅ は独立して、水素、又は必要に応じて置換されたアルキル若しくはアリールであり、

n は 0 ~ 3 である)

の化合物又はその薬学的に許容される塩に接触させることを含む、セロトニンを産生する腫瘍の成長を抑制する方法。

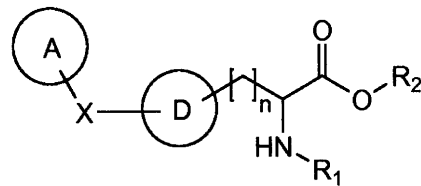
【請求項 3】

前記腫瘍がカルチノイド腫瘍ではない、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 4】

がんの治療における式：

【化 3】



(式中、

A は必要に応じて置換されたシクロアルキル、アリール、又は複素環であり、

X は結合、- O -、- S -、- C (O) -、- C (R₄) =、= C (R₄) -、- C (R₃ R₄) -、- C (R₄) = C (R₄) -、- C - C -、- N (R₅) -、- N (R₅) C (O) N (R₅) -、- C (R₃ R₄) N (R₅) -、- N (R₅) C (R₃ R₄) -、- O N C (R₃) -、- C (R₃) N O -、- C (R₃ R₄) O -、- O C (R₃ R₄) -、- S (O₂) -、- S (O₂) N (R₅) -、- N (R₅) S (O₂) -、- C (R₃ R₄) S (O₂) -、又は - S (O₂) C (R₃ R₄) - であり、

D は必要に応じて置換されたアリール又は複素環であり、

R₁ は水素、又は必要に応じて置換されたアルキル、アルキル - アリール、アルキル - 複素環、アリール若しくは複素環であり、

R₂ は水素、又は必要に応じて置換されたアルキル、アルキル - アリール、アルキル - 複素環、アリール若しくは複素環であり、

R₃ は水素、アルコキシ、アミノ、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、又は必要に応じて置換されたアルキルであり、

R₄ は水素、アルコキシ、アミノ、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、又は必要に応じて置換されたアルキル若しくはアリールであり、

各 R₅ は独立して、水素、又は必要に応じて置換されたアルキル若しくはアリールであり、

n は 0 ~ 3 である)

の化合物又はその薬学的に許容される塩の使用。

【請求項 5】

前記がんが乳がんである、請求項 4 に記載の使用。

【請求項 6】

前記がんが胆管癌である、請求項 4 に記載の使用。

【請求項 7】

10

20

30

40

50

前記がんが神経内分泌腫瘍である、請求項 4 に記載の使用。

【請求項 8】

前記神経内分泌腫瘍がカルチノイド腫瘍ではない、請求項 7 に記載の使用。

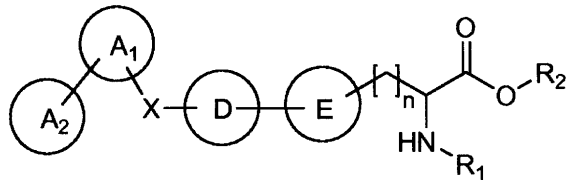
【請求項 9】

前記がんが前立腺がんである、請求項 4 に記載の使用。

【請求項 10】

前記化合物が、式：

【化 4】



10

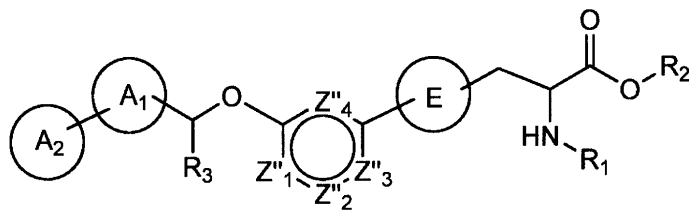
(式中、A₁ 及び A₂ はそれぞれ独立して、単環の必要に応じて置換されたシクロアルキル、アリール又は複素環であり、E は必要に応じて置換されたアリール又は複素環である)

を有する、請求項 4 に記載の使用。

【請求項 11】

前記化合物が、式：

【化 5】



20

(式中、

Z'₁、Z'₂、Z'₃、及び Z'₄ のそれぞれは独立して、N 又は C R₁₀ であり、

30

各 R₁₀ は独立して、アミノ、シアノ、ハロゲン、水素、O R₁₁、S R₁₁、N R₁₂ R₁₃、又は必要に応じて置換されたアルキル、アルキル - アリール若しくはアルキル - 複素環であり、

各 R₁₁ は独立して、水素、又は必要に応じて置換されたアルキル、アルキル - アリール若しくはアルキル - 複素環であり、

各 R₁₂ は独立して、水素、又は必要に応じて置換されたアルキル、アルキル - アリール若しくはアルキル - 複素環であり、

各 R₁₃ は独立して、水素、又は必要に応じて置換されたアルキル、アルキル - アリール若しくはアルキル - 複素環である)

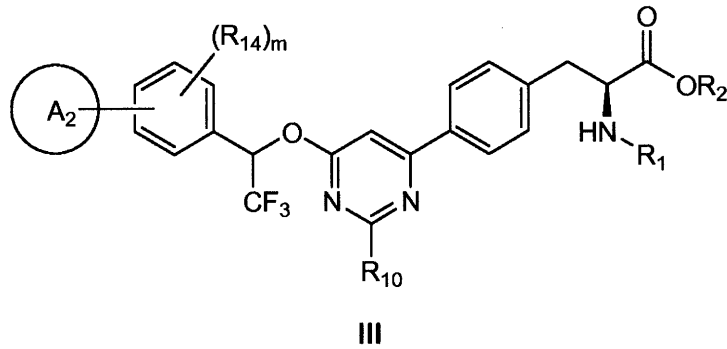
を有する、請求項 10 に記載の使用。

40

【請求項 12】

前記化合物が、式：

【化 6】



10

(式中、

A₂ は必要に応じて置換された複素環であり、R₁₀ はハロゲン、水素、C(O)R_A、OR_A、NR_BR_C、S(O₂)R_A、又は必要に応じて置換されたアルキル、アルキル-アリール若しくはアルキル-複素環であり

、

各 R₁₄ は独立して、ハロゲン、水素、C(O)R_A、OR_A、NR_BR_C、S(O₂)R_A、又は必要に応じて置換されたアルキル、アルキル-アリール若しくはアルキル-複素環であり、R_A は水素、又は必要に応じて置換されたアルキル、アルキル-アリール若しくはアルキル-複素環であり、R_B は水素、又は必要に応じて置換されたアルキル、アルキル-アリール若しくはアルキル-複素環であり、R_C は水素、又は必要に応じて置換されたアルキル、アルキル-アリール若しくはアルキル-複素環であり、

m は 1 ~ 4 である)

を有する、請求項 11 に記載の使用。

【請求項 13】

A₂ が必要に応じて置換されたピラゾールである、請求項 12 に記載の使用。

【請求項 14】

R₁ が水素である、請求項 12 に記載の使用。

【請求項 15】

R₁₀ がアミノである、請求項 12 に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

1. 発明の分野

本発明は、トリプトファンヒドロキシラーゼ阻害剤と、これらを含む組成物と、がんの治療のためのこれらの使用方法とに関する。

【0002】

本願は、2009年11月5日付けで出願された米国仮出願第61/258,473号、2009年11月5日付けで出願された同第61/258,476号、及び2010年2月11日付けで出願された同第61/303,395号(それらの全体が参照により本明細書中に援用される)に基づく優先権を主張する。

【背景技術】

【0003】

2. 背景

神経伝達物質セロトニン[5-ヒドロキシトリプタミン(5-HT)]は、複数の中枢神経ファセットの気分調整、並びに睡眠、不安、アルコール依存、薬物乱用、食物摂取及び性行動の調節に関与する。報告によると、末梢組織において、セロトニンは、血管緊張

50

、腸運動性、一次止血及び細胞媒介性免疫応答の調節に關与する（非特許文献1）。

【0004】

酵素トリプトファンヒドロキシラーゼ（TPH）は、セロトニンの生合成の律速工程を触媒する。TPHの2つのアイソフォーム、すなわち末梢（主に胃腸（GI）管）において発現されるTPH1、及び脳において発現されるTPH2が報告されている（非特許文献1）。アイソフォームTPH1はtph1遺伝子によりコードされ、TPH2はtph2遺伝子によりコードされる（非特許文献1）。

【0005】

セロトニンの合成及び代謝の調節異常は一部のがんに關与している。例えば、胃腸管に沿って、及び肺において発生する可能性があるカルチノイド腫瘍が、セロトニンの産生を特徴としている。過剰なセロトニンが体循環に入ると、顔面紅潮、下痢（diarrhea）及び弁損傷を含む症状を特徴とする「カルチノイド症候群」として知られるものが引き起こされる。1960年代に、研究者らによって、カルチノイド患者へのTPH阻害剤であるパラ-クロロフェニルアラニン（pCPA）の投与がこれらの症状の一部を緩和したことが報告された。しかし、pCPAは血液脳関門を通るため、その投与は医薬品としてのその使用を妨げる望ましくない心理的影響ももたらした（非特許文献2、非特許文献3）。近年、医薬品用途でより好適であると考えられるTPH阻害剤が報告されている。例えば、特許文献1、特許文献2を参照されたい。

10

【0006】

セロトニン調節異常と關連するより深刻ながんは胆管癌であり、これは治療選択肢が限られた胆管を発生源とするがんである（非特許文献4）。近年、研究者らによって、胆管癌の細胞株が正常な胆管細胞と比較してTPH1の発現の増大を示すことが報告された（非特許文献4）。また研究者らによって、胆管癌腫瘍のin vivo異種移植モデルのpCPA処理が腫瘍成長を抑制したことも報告された（非特許文献4の9191頁）。

20

【0007】

近年の研究では、セロトニンが一部の腫瘍の成長に間接的に影響を与える可能性があることも示唆されている。例えば非特許文献5（セロトニン欠乏が皮下注射した結腸腫瘍の成長を遅らせたことを報告する）を参照されたい。神経内分泌腫瘍を含む一部のがんでは、セロトニン受容体の発現が増大しており、このような腫瘍をセロトニン受容体拮抗薬で標的化することにより、それらの増殖を低減することができることが報告されている（非特許文献6を参照されたい）。

30

【先行技術文献】

【特許文献】

【0008】

【特許文献1】米国特許出願公開第2007-0191370号

【特許文献2】米国特許第7,553,840号

【非特許文献】

【0009】

【非特許文献1】Walther, D. J., et al., Science 299:76 (2003)

【非特許文献2】Cremata, V.Y., et al., Clin. Pharmacol. Ther. 7(6):768-76 (1966)

40

【非特許文献3】Engelman, K., et al., New Engl. J. Med., 277(21):1103-1108 (1967)

【非特許文献4】Alpini, G., et al., Cancer Res., 68(22):9184 (2008)

【非特許文献5】Nocito, A., et al., Cancer Res. 68(13):5152-8 (2008)

【非特許文献6】Drozdov, I., et al., Cancer 115(21):4934-4945 (2009)

【発明の概要】

【0010】

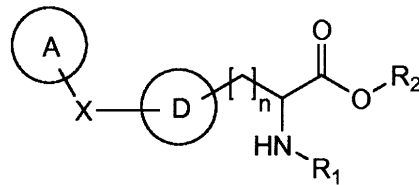
3. 発明の概要

本発明は一部、がんを治療及び/又は管理する方法と、がんの治療及び/又は管理のた

50

めの組成物とに関する。特定の方法及び組成物は、式 I :

【化 1】



I

(式中、Aは必要に応じて置換されたシクロアルキル、アリール、又は複素環であり、Xは結合(すなわち、AがDと直接結合する)、-O-、-S-、-C(O)-、-C(R₄)=、=C(R₄)-、-C(R₃R₄)-、-C(R₄)=C(R₄)-、-C-C-、-N(R₅)-、-N(R₅)C(O)N(R₅)-、-C(R₃R₄)N(R₅)-、-N(R₅)C(R₃R₄)-、-ONC(R₃)-、-C(R₃)NO-、-C(R₃R₄)O-、-OC(R₃R₄)-、-S(O₂)-、-S(O₂)N(R₅)-、-N(R₅)S(O₂)-、-C(R₃R₄)S(O₂)-、又は-S(O₂)C(R₃R₄)-であり、Dは必要に応じて置換されたアリール又は複素環であり、R₁は水素、又は必要に応じて置換されたアルキル、アルキル-アリール、アルキル-複素環、アリール、若しくは複素環であり、R₂は水素、又は必要に応じて置換されたアルキル、アルキル-アリール、アルキル-複素環、アリール、若しくは複素環であり、R₃は水素、アルコキシ、アミノ、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、又は必要に応じて置換されたアルキルであり、R₄は水素、アルコキシ、アミノ、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、又は必要に応じて置換されたアルキル若しくはアリールであり、各R₅は独立して、水素、又は必要に応じて置換されたアルキル若しくはアリールであり、nは0~3である)の化合物及びその薬学的に許容される塩を含む。

10

20

【発明を実施するための形態】

【0011】

4. 詳細な説明

4.1. 定義

特に明示のない限り、「アルケニル」という用語は、2個~20個(例えば2個~10個又は2個~6個)の炭素原子を有し、少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を含む直鎖、分岐鎖及び/又は環式の炭化水素を意味する。代表的なアルケニル部分としては、ビニル、アリル、1-ブテニル、2-ブテニル、イソブチレニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-メチル-1-ブテニル、2-メチル-2-ブテニル、2,3-ジメチル-2-ブテニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、1-ヘプテニル、2-ヘプテニル、3-ヘプテニル、1-オクテニル、2-オクテニル、3-オクテニル、1-ノネニル、2-ノネニル、3-ノネニル、1-デセニル、2-デセニル及び3-デセニルが挙げられる。

30

【0012】

特に明示のない限り、「アルキル」という用語は、1個~20個(例えば1個~10個又は1個~4個)の炭素原子を有する直鎖、分岐鎖及び/又は環式(「シクロアルキル」)の炭化水素を意味する。1個~4個の炭素を有するアルキル部分は「低級アルキル」と称される。アルキル基の例としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、t-ブチル、イソブチル、ペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、ヘプチル、4,4-ジメチルペンチル、オクチル、2,2,4-トリメチルペンチル、ノニル、デシル、ウンデシル及びドデシルが挙げられる。シクロアルキル部分は単環式又は多環式であってもよく、例としてはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル及びアダマンチルが挙げられる。アルキル部分の更なる例は直鎖部分、分岐鎖部分及び/又は環式部分(例えば1-エチル-4-メチル-シクロヘキシル)を有する。「アルキル」という用語は飽和炭化水素、並びにアルケニル部分及びアルキニル部分を含む。

40

50

【 0 0 1 3 】

特に明示のない限り、「アルコキシ」という用語は、 $-O-$ アルキル基を意味する。アルコキシ基の例としては、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-O(CH_2)_2CH_3$ 、 $-O(CH_2)_3CH_3$ 、 $-O(CH_2)_4CH_3$ 、及び $-O(CH_2)_5CH_3$ が挙げられる。

【 0 0 1 4 】

特に明示のない限り、「アルキルアリアル」又は「アルキル-アリアル」という用語は、アリアル部分に結合したアルキル部分を意味する。

【 0 0 1 5 】

特に明示のない限り、「アルキルヘテロアリアル」又は「アルキル-ヘテロアリアル」という用語は、ヘテロアリアル部分に結合したアルキル部分を意味する。

10

【 0 0 1 6 】

特に明示のない限り、「アルキル複素環」又は「アルキル-複素環」という用語は、複素環部分に結合したアルキル部分を意味する。

【 0 0 1 7 】

特に明示のない限り、「アルキニル」という用語は、2個～20個（例えば2個～20個又は2個～6個）の炭素原子を有し、少なくとも1つの炭素-炭素三重結合を含む直鎖、分岐鎖、又は環式の炭化水素を意味する。代表的なアルキニル部分としては、アセチレニル、プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-メチル-1-ブチニル、4-ペンチニル、1-ヘキシニル、2-ヘキシニル、5-ヘキシニル、1-ヘプチニル、2-ヘプチニル、6-ヘプチニル、1-オクチニル、2-オクチニル、7-オクチニル、1-ノニル、2-ノニル、8-ノニル、1-デシニル、2-デシニル及び9-デシニルが挙げられる。

20

【 0 0 1 8 】

特に明示のない限り、「アリアル」という用語は、炭素原子及び水素原子から構成される、芳香環、又は芳香環若しくは部分芳香環の系を意味する。アリアル部分は共に結合又は融合した複数の環を含んでいてもよい。アリアル部分の例としては、アントラセニル、アズレニル、ピフェニル、フルオレニル、インダン、インデニル、ナフチル、フェナントレニル、フェニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-ナフタレン及びトリルが挙げられる。

30

【 0 0 1 9 】

特に明示のない限り、「アリアルアルキル」又は「アリアル-アルキル」という用語は、アルキル部分に結合したアリアル部分を意味する。

【 0 0 2 0 】

特に明示のない限り、「ハロゲン」及び「ハロ」という用語は、フッ素、塩素、臭素及びヨウ素を包含する。

【 0 0 2 1 】

特に明示のない限り、「ヘテロアルキル」という用語は、炭素原子の少なくとも1つがヘテロ原子（例えばN、O又はS）に置き換えられているアルキル部分（例えば直鎖、分岐鎖又は環式）を表す。

40

【 0 0 2 2 】

特に明示のない限り、「ヘテロアリアル」という用語は、炭素原子の少なくとも1つがヘテロ原子（例えばN、O又はS）に置き換えられているアリアル部分を意味する。例としては、アクリジニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾイソキサゾリル、ベンゾキナゾリニル、ベンゾチアゾリル、ベンズオキサゾリル、フリル、イミダゾリル、インドリル、イソチアゾリル、イソキサゾリル、オキサジアゾリル、オキサゾリル、フトラジニル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリジル、ピリミジニル、ピリミジル、ピロリル、キナゾリニル、キノリニル、テトラゾリル、チアゾリル及びトリアジニルが挙げられる。

【 0 0 2 3 】

50

特に明示のない限り、「ヘテロアリールアルキル」又は「ヘテロアリール - アルキル」という用語は、アルキル部分に結合したヘテロアリール部分を意味する。

【 0 0 2 4 】

特に明示のない限り、「複素環」という用語は、炭素、水素、及び少なくとも1つのヘテロ原子（例えばN、O又はS）から構成される、芳香族、部分芳香族又は非芳香族の単環式又は多環式の環又は環系を表す。複素環は、共に融合又は結合した複数（すなわち2つ以上）の環を含んでいてもよい。複素環はヘテロアリールを含む。例としては、ベンゾ [1 , 3] ジオキソリル、2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1 , 4] ジオキシニル、シンノリニル、フラニル、ヒダントイニル、モルホリニル、オキセタニル、オキシラニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピロリジノニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロピリジニル、テトラヒドロピリミジニル、テトラヒドロチオフェニル、テトラヒドロチオピラニル及びバレロラクタミルが挙げられる。

10

【 0 0 2 5 】

特に明示のない限り、「複素環アルキル」又は「複素環 - アルキル」という用語は、アルキル部分に結合した複素環部分を表す。

【 0 0 2 6 】

特に明示のない限り、「ヘテロシクロアルキル」という用語は、非芳香族の複素環を表す。

【 0 0 2 7 】

特に明示のない限り、「ヘテロシクロアルキルアルキル」又は「ヘテロシクロアルキル - アルキル」という用語は、アルキル部分に結合したヘテロシクロアルキル部分を表す。

20

【 0 0 2 8 】

特に明示のない限り、「管理する (manage)」、「管理すること (managing)」及び「管理 (management)」という用語は、特定の疾患若しくは障害の、若しくはその症状の1つ若しくは複数の再発を既に該疾患若しくは該障害に罹患した患者において予防すること、及び/又は疾患若しくは障害に罹患している患者が寛解を保つ時間を長期化することを包含する。これらの用語は、疾患若しくは障害の閾値、発症及び/若しくは継続期間を調節すること、又は患者の疾患若しくは障害に対する応答の仕方を変えることを包含する。

【 0 0 2 9 】

特に明示のない限り、「薬学的に許容される塩」という用語は、薬学的に許容される非毒性の酸又は塩基（無機酸及び無機塩基並びに有機酸及び有機塩基を含む）から調製される塩を表す。好適な薬学的に許容される塩基付加塩としては、アルミニウム、カルシウム、リチウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウム及び亜鉛から生成される金属塩、又はリジン、N, N' - ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、コリン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、メグルミン（N - メチルグルカミン）及びプロカインから生成される有機塩が挙げられる。好適な非毒性の酸としては、酢酸、アルギン酸、アントラニル酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、カンファースルホン酸、クエン酸、エテンスルホン酸、ギ酸、フマル酸、フロ酸、ガラクトロン酸、グルコン酸、グルクロン酸、グルタミン酸、グリコール酸、臭化水素酸、塩化水素酸、イセチオン酸、乳酸、マレイン酸、リンゴ酸、マンデル酸、メタンズルホン酸、粘液酸、硝酸、パモン酸、パントテン酸、フェニル酢酸、リン酸、プロピオン酸、サリチル酸、ステアリン酸、コハク酸、スルファニル酸、硫酸、酒石酸及びp - トルエンスルホン酸等の無機酸及び有機酸が挙げられる。特定の非毒性酸としては、塩化水素酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸及びメタンズルホン酸が挙げられる。したがって、特定の塩の例としては、塩酸塩及びメシル酸塩が挙げられる。他のものが当該技術分野において既知である。例えばRemington's Pharmaceutical Sciences、第18版 (Mack Publishing, Easton PA: 1990) 及びRemington: The Science and Practice of Pharmacy、第19版 (Mack Publishing, Easton PA: 1995) を参照されたい。

30

40

【 0 0 3 0 】

特に明示のない限り、「強力なTPH1阻害剤」という用語は、TPH1 __ I C ₅₀ が

50

約 10 μ M 未満である化合物である。

【0031】

特に明示のない限り、「予防する (prevent)」、「予防すること (preventing)」及び「予防 (prevention)」という用語は、患者が特定の疾患又は障害に罹患し始める前に行われる、疾患若しくは障害の、又はその症状の 1 つ若しくは複数の重症度を抑制又は低減する行為を意図する。これらの用語は予防法を包含する。

【0032】

特に明示のない限り、化合物の「予防的に有効な量」は、疾患若しくは病態、若しくは疾患若しくは病態に関連した 1 つ若しくは複数の症状を予防する、又はその再発を予防するのに十分な量である。化合物の予防的に有効な量は、疾患の予防において予防的利益をもたらす、単独の又は他の薬剤と組み合わせた治療剤の量である。「予防的に有効な量」という用語は、予防法を全体的に改善する、又は別の予防剤の予防的な有効性を高める量を包含し得る。

10

【0033】

特に明示のない限り、「選択的 TP H 1 阻害剤」という用語は、TP H 2 IC_{50} が TP H 1 IC_{50} より少なくとも約 10 倍大きい化合物である。

【0034】

特に明示のない限り、「置換された」という用語は、化学的な構造又は部分を説明するために使用する場合は、その構造又は部分の誘導体であって、その水素原子の 1 つ又は複数が、アルコール、アルデヒド、アルコキシ、アルカノイルオキシ、アルコキシカルボニル、アルケニル、アルキル (例えばメチル、エチル、プロピル、*t*-ブチル)、アルキニル、アルキルカルボニルオキシ (-OC(O)アルキル)、アミド (-C(O)NH-アルキル-又は-アルキルNHCOアルキル)、アミジニル (-C(NH)NH-アルキル又は-C(NR)NH₂)、アミン (アルキルアミノ、アリールアミノ、アリールアルキルアミノ等の第 1 級、第 2 級及び第 3 級のアミン)、アロイル、アリール、アリールオキシ、アゾ、カルバモイル (-NHCO-O-アルキル-又は-OC(O)NH-アルキル)、カルバミル (例えば、CONH₂、並びに CONH-アルキル、CONH-アリール、及び CONH-アリールアルキル)、カルボニル、カルボキシル、カルボン酸、カルボン酸無水物、カルボン酸塩化物、シアノ、エステル、エポキシド、エーテル (例えばメトキシ、エトキシ)、グアニジノ、ハロ、ハロアルキル (例えば -CCl₃、-CF₃、-C(CF₃)₃)、ヘテロアルキル、ヘミアセタール、イミン (第 1 級及び第 2 級)、イソシアネート、イソチオシアネート、ケトン、ニトリル、ニトロ、酸素 (すなわちオキシ基を提供する)、ホスホジエステル、スルフィド、スルホンアミド (例えば SO₂NH₂)、スルホン、スルホニル (アルキルスルホニル、アリールスルホニル及びアリールアルキルスルホニルを含む)、スルホキシド、チオール (例えばスルフヒドリル、チオエーテル) 並びに尿素 (-NHCONH-アルキル-) 等 (しかしこれらに限定されない) の原子、化学的部分又は官能基で置換されている、その構造又は部分の誘導体を表す。特定の実施形態では、「置換された」という用語は、その構造又は部分の誘導体であって、その水素原子の 1 つ又は複数が、アルコール、アルコキシ、アルキル (例えばメチル、エチル、プロピル、*t*-ブチル)、アミド (-C(O)NH-アルキル-又は-アルキルNHCOアルキル)、アミジニル (-C(NH)NH-アルキル又は-C(NR)NH₂)、アミン (アルキルアミノ、アリールアミノ、アリールアルキルアミノ等の第 1 級、第 2 級及び第 3 級のアミン)、アリール、カルバモイル (-NHCO-O-アルキル-又は-OC(O)NH-アルキル)、カルバミル (例えば、CONH₂、並びに CONH-アルキル、CONH-アリール、及び CONH-アリールアルキル)、ハロ、ハロアルキル (例えば -CCl₃、-CF₃、-C(CF₃)₃)、ヘテロアルキル、イミン (第 1 級及び第 2 級)、イソシアネート、イソチオシアネート、チオール (例えばスルフヒドリル、チオエーテル) 又は尿素 (-NHCONH-アルキル-) で置換されている、その構造又は部分の誘導体を表す。

20

30

40

【0035】

50

特に明示のない限り、化合物の「治療的に有効な量」は、疾患若しくは病態の治療若しくは管理において治療的利益をもたらすのに、又は疾患若しくは病態に関連した1つ若しくは複数の症状を遅延させる若しくは最小限に抑えるのに十分な量である。化合物の治療的に有効な量は、疾患又は病態の治療又は管理において治療的利益をもたらす、単独の又は他の療法と組み合わせた治療剤の量である。「治療的に有効な量」という用語は、療法を全体的に改善するか、疾患若しくは病態の症状若しくは原因を低減若しくは回避するか、又は別の治療剤の治療的有効性を高める量を包含し得る。

【0036】

特に明示のない限り、「TPH1 __ IC₅₀」という用語は、以下の実施例に記載される *in vitro* 阻害アッセイを使用して決定されるようなTPH1に対する化合物のIC₅₀である。

10

【0037】

特に明示のない限り、「TPH2 __ IC₅₀」という用語は、以下の実施例に記載される *in vitro* 阻害アッセイを使用して決定されるようなTPH2に対する化合物のIC₅₀である。

【0038】

特に明示のない限り、「治療する (treat)」、「治療すること (treating)」及び「治療 (treatment)」という用語は、患者が特定の疾患又は障害に罹患している時に行われる、疾患若しくは障害の、若しくはその症状の1つ若しくは複数の重症度を低減するか、又は疾患若しくは障害の進行を遅延させる若しくは遅らせる行為を意図する。

20

【0039】

特に明示のない限り、「挙げられる (include)」という用語は、「挙げられる (include)」と同じ意味を有し、「挙げられる (includes)」という用語は、「挙げられるが、これらに限定されない」と同じ意味を有する。同様に、「等 (such as)」という用語は、「等 (しかし、これらに限定されない)」という用語と同じ意味を有する。

【0040】

特に明示のない限り、一連の名詞の直前にくる1つ又は複数の形容詞は、名詞の各々を修飾するものとして解釈される。例えば、「必要に応じて置換されたアルキル (alkyl)、アリール又はヘテロアリール」という語句は、「必要に応じて置換されたアルキル、必要に応じて置換されたアリール、又は必要に応じて置換されたヘテロアリール」と同じ意味を有する。

30

【0041】

より大きな化合物部を形成する化学的部分は、該部分が単一分子として存在する場合に該部分に一般的に与えられる名称、又はそのラジカルに一般的に与えられる名称を使用して本明細書中で説明することができることに留意すべきである。例えば、「ピリジン」及び「ピリジル」という用語には、他の化学的部分と結合している部分を説明するのに使用する場合に、同じ意味が与えられる。したがって、「XOH (式中、Xはピリジルである)」及び「XOH (式中、Xはピリジンである)」という2つの語句には同じ意味が与えられ、化合物ピリジン-2-オール、ピリジン-3-オール及びピリジン-4-オールが包含される。

40

【0042】

構造又は構造の一部分の立体化学が例えば太線又は破線で示されない場合、その構造又はその構造の一部分はその全ての立体異性体を包含すると解釈されることにも留意すべきである。同様に、その中心の立体化学が特定されていない1つ又は複数のキラル中心を有する化合物の名称は、その純粋な立体異性体及びそれらの混合物を包含する。さらに、図で示された原子価が満たされていない任意の原子は、この原子価を満たすのに十分な水素原子と結合していると推測される。さらに、一本の破線に平行な一本の実線で示された化学結合は、原子価が許容する場合、単結合及び二重 (例えば芳香族) 結合の両方を包含する。本発明は、本明細書中で開示される化合物の互変異性体及び溶媒和物 (例えば水和物) を包含する。

50

【 0 0 4 3 】

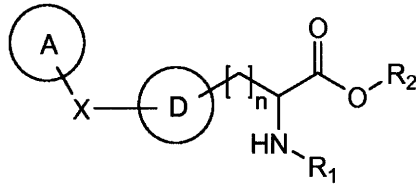
4 . 2 . 化合物

本発明の方法及び組成物はTPH阻害剤を利用しており、該TPH阻害剤の例は2007年8月16日付けで出願された米国特許出願第11/638,677号、及び2009年6月30日付けで発行された特許文献2に開示される。

【 0 0 4 4 】

特定のTPH阻害剤は、式I：

【化2】



10

I

(式中、Aは必要に応じて置換されたシクロアルキル、アリール、又は複素環であり、Xは結合、-O-、-S-、-C(O)-、-C(R₄)=、=C(R₄)-、-C(R₃R₄)-、-C(R₄)=C(R₄)-、-C-C-、-N(R₅)-、-N(R₅)C(O)N(R₅)-、-C(R₃R₄)N(R₅)-、-N(R₅)C(R₃R₄)-、-ONC(R₃)-、-C(R₃)NO-、-C(R₃R₄)O-、-OC(R₃R₄)-、-S(O₂)-、-S(O₂)N(R₅)-、-N(R₅)S(O₂)-、-C(R₃R₄)S(O₂)-、又は-S(O₂)C(R₃R₄)-であり、Dは必要に応じて置換されたアリール又は複素環であり、R₁は水素、又は必要に応じて置換されたアルキル、アルキル-アリール、アルキル-複素環、アリール、若しくは複素環であり、R₂は水素、又は必要に応じて置換されたアルキル、アルキル-アリール、アルキル-複素環、アリール、若しくは複素環であり、R₃は水素、アルコキシ、アミノ、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、又は必要に応じて置換されたアルキルであり、R₄は水素、アルコキシ、アミノ、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、又は必要に応じて置換されたアルキル若しくはアリールであり、各R₅は独立して、水素、又は必要に応じて置換されたアルキル若しくはアリールであり、nは0~3である)の化合物及びその薬学的に許容される塩である。

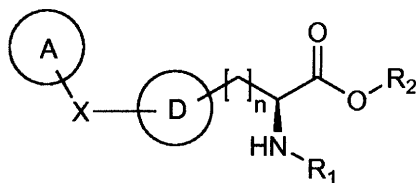
20

30

【 0 0 4 5 】

特定の化合物は、式I(A)：

【化3】



I(A)

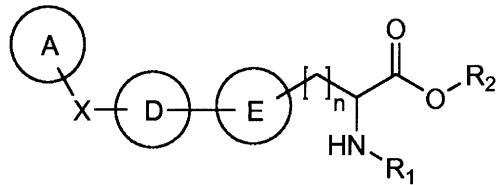
40

を有する。

【 0 0 4 6 】

式II：

【化4】



II

(式中、Aは必要に応じて置換されたシクロアルキル、アリール、又は複素環であり、Xは結合、-O-、-S-、-C(O)-、-C(R₄)=、=C(R₄)-、-C(R₃R₄)-、-C(R₄)=C(R₄)-、-C-C-、-N(R₅)-、-N(R₅)C(O)N(R₅)-、-C(R₃R₄)N(R₅)-、-N(R₅)C(R₃R₄)-、-ONC(R₃)-、-C(R₃)NO-、-C(R₃R₄)O-、-OC(R₃R₄)-、-S(O₂)-、-S(O₂)N(R₅)-、-N(R₅)S(O₂)-、-C(R₃R₄)S(O₂)-、又は-S(O₂)C(R₃R₄)-であり、Dは必要に応じて置換されたアリール又は複素環であり、Eは必要に応じて置換されたアリール又は複素環であり、R₁は水素、又は必要に応じて置換されたアルキル、アルキル-アリール、アルキル-複素環、アリール、若しくは複素環であり、R₂は水素、又は必要に応じて置換されたアルキル、アルキル-アリール、アルキル-複素環、アリール、若しくは複素環であり、R₃は水素、アルコキシ、アミノ、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、又は必要に応じて置換されたアルキルであり、R₄は水素、アルコキシ、アミノ、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、又は必要に応じて置換されたアルキル若しくはアリールであり、R₅は水素、又は必要に応じて置換されたアルキル若しくはアリールであり、nは0~3である)の化合物及びその薬学的に許容される塩も本発明に包含される。

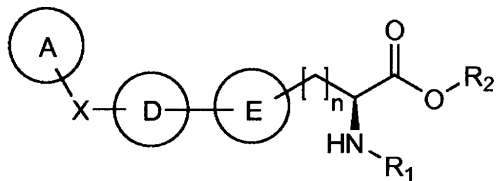
10

20

【0047】

特定の化合物は、式II(A)：

【化5】



II(A)

30

を有する。

【0048】

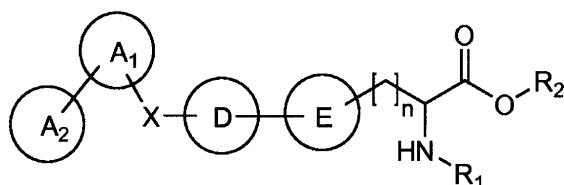
本明細書に開示された式(例えば、式I、式I(A)、式II及び式II(A))に関して、特定の化合物としては、Aが必要に応じて置換されたシクロアルキル(例えば、6員環及び5員環)であるものが挙げられる。幾つかの化合物では、Aは必要に応じて置換されたアリール(例えば、フェニル又はナフチル)である。他の化合物では、Aは必要に応じて置換された複素環(例えば、6員環及び5員環)である。6員環の複素環の例としては、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、及びトリアジンが挙げられる。5員環の複素環の例としては、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、チアゾール、チオフェン、及びフランが挙げられる。幾つかの化合物では、Aは芳香族である。他の化合物では、Aは芳香族ではない。幾つかの化合物では、Aは必要に応じて置換された二環式部分(例えば、インドール、イソ-インドール、ピロロ-ピリジン、又はナフチレン(naphthylene))である。

40

【0049】

特定の化合物は、式：

【化6】



(式中、 A_1 及び A_2 のそれぞれは独立して、単環の必要に応じて置換されたシクロアルキル、アリール、又は複素環である)を有する。この式に包含される化合物としては、 A_1 及び / 又は A_2 が必要に応じて置換されたシクロアルキル (例えば、6員環及び5員環) であるものが挙げられる。幾つかの化合物では、 A_1 及び / 又は A_2 は必要に応じて置換されたアリール (例えば、フェニル又はナフチル) である。他の化合物では、 A_1 及び / 又は A_2 は必要に応じて置換された複素環 (例えば、6員環及び5員環) である。6員環の複素環の例としては、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、及びトリアジンが挙げられる。5員環の複素環の例としては、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、チアゾール、チオフェン、及びフランが挙げられる。幾つかの化合物では、 A_1 及び / 又は A_2 は芳香族である。他の化合物では、 A_1 及び / 又は A_2 は芳香族ではない。

10

【0050】

本明細書に開示された式に関して、特定の化合物としては、Dが必要に応じて置換されたアリール (例えば、フェニル又はナフチル) であるものが挙げられる。他の化合物では、Dは必要に応じて置換された複素環 (例えば、6員環及び5員環) である。6員環の複素環の例としては、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、及びトリアジンが挙げられる。5員環の複素環の例としては、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、チアゾール、チオフェン、及びフランが挙げられる。幾つかの化合物では、Dは芳香族である。他の化合物では、Dは芳香族ではない。幾つかの化合物では、Dは必要に応じて置換された二環式部分 (例えば、インドール、イソ-インドール、ピロロ-ピリジン、又はナフチレン) である。

20

【0051】

本明細書に開示される様々な式に関して、特定の化合物としては、Eが必要に応じて置換されたアリール (例えば、フェニル又はナフチル) であるものが挙げられる。他の化合物では、Eは必要に応じて置換された複素環 (例えば、6員環及び5員環) である。6員環の複素環の例としては、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、及びトリアジンが挙げられる。5員環の複素環の例としては、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、チアゾール、チオフェン、及びフランが挙げられる。幾つかの化合物では、Eは芳香族である。他の化合物では、Eは芳香族ではない。幾つかの化合物では、Eは必要に応じて置換された二環式部分 (例えば、インドール、イソ-インドール、ピロロ-ピリジン、又はナフチレン) である。

30

【0052】

本明細書に開示される様々な式に関して、特定の化合物としては、 R_1 が水素、又は必要に応じて置換されたアルキルであるものが挙げられる。

40

【0053】

幾つかの化合物では、 R_2 は水素、又は必要に応じて置換されたアルキルである。

【0054】

幾つかの化合物では、 n は1又は2である。

【0055】

幾つかの化合物では、Xは結合又はSである。他の化合物では、Xは $-C(R_4)-$ 、 $=C(R_4)-$ 、 $-C(R_3R_4)-$ 、 $-C(R_4)=C(R_4)-$ 、又は $-C-C-$ であり、例えば R_4 は独立して、水素、又は必要に応じて置換されたアルキルである。他の化合物では、Xは $-O-$ 、 $-C(R_3R_4)O-$ 、又は $-OC(R_3R_4)-$ であり、例えば R_3 は水素、又は必要に応じて置換されたアルキルであり、 R_4 は水素、又は必要に

50

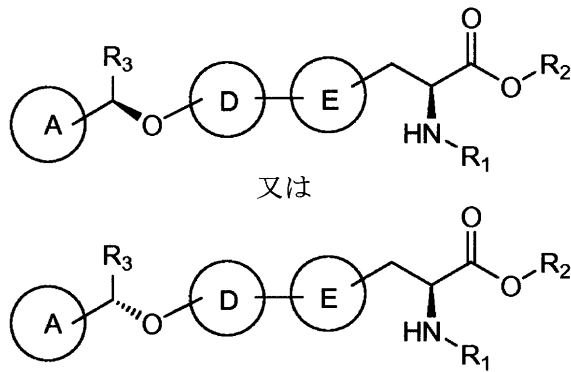
応じて置換されたアルキルである。幾つかの化合物では、 R_3 は水素であり、 R_4 はトリフルオロメチル (trifluoromethyl) である。幾つかの化合物では、 X は $-S(O_2)-$ 、 $-S(O_2)N(R_5)-$ 、 $-N(R_5)S(O_2)-$ 、 $-C(R_3R_4)S(O_2)-$ 、又は $-S(O_2)C(R_3R_4)-$ であり、例えば R_3 は水素、又は必要に応じて置換されたアルキルであり、 R_4 は水素、又は必要に応じて置換されたアルキルであり、 R_5 は水素、又は必要に応じて置換されたアルキルである。他の化合物では、 X は $-N(R_5)-$ 、 $-N(R_5)C(O)N(R_5)-$ 、 $-C(R_3R_4)N(R_5)-$ 、又は $-N(R_5)C(R_3R_4)-$ であり、例えば R_3 は水素、又は必要に応じて置換されたアルキルであり、 R_4 は水素、又は必要に応じて置換されたアルキルであり、各 R_5 は独立して、水素、又は必要に応じて置換されたアルキルである。

10

【0056】

本発明の幾つかの化合物は、式：

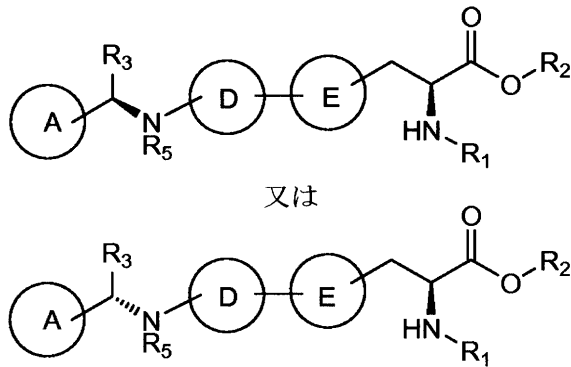
【化7】



20

(式中、例えば R_3 はトリフルオロメチルである) に包含される。他の化合物は、式：

【化8】



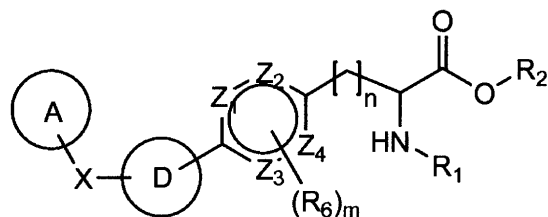
30

(式中、例えば R_3 は水素である) に包含される。

【0057】

幾つかの化合物は、式：

【化9】

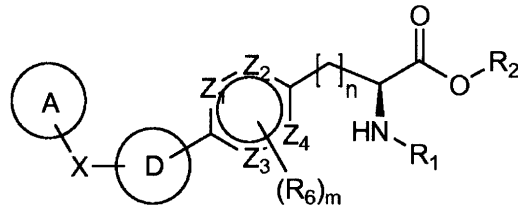


40

(式中、 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 及び Z_4 のそれぞれは独立して、N又は CR_6 であり、各 R_6 は独立して、水素、シアノ、ハロゲン、 OR_7 、 NR_8R_9 、アミノ、ヒドロキシル、又は必要に応じて置換されたアルキル、アルキル-アリール若しくはアルキル-複素環であり、各 R_7 は独立して、水素、又は必要に応じて置換されたアルキル、アルキル-アリー

50

ル若しくはアルキル - 複素環であり、各 R_8 は独立して、水素、又は必要に応じて置換されたアルキル、アルキル - アリール若しくはアルキル - 複素環であり、各 R_9 は独立して、水素、又は必要に応じて置換されたアルキル、アルキル - アリール若しくはアルキル - 複素環であり、 m は 1 ~ 4 である) に包含される。或る特定のこのような化合物は、式：
【化 10】



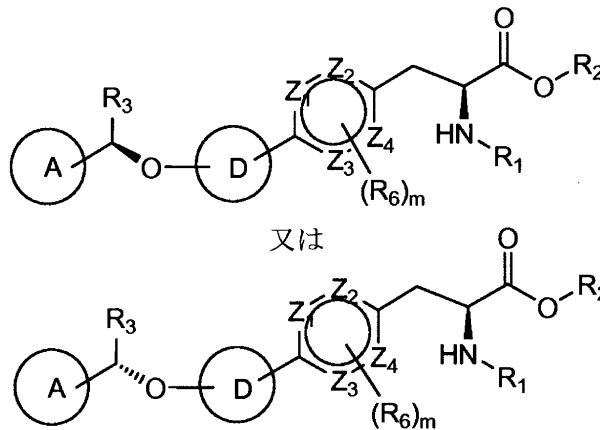
10

を有する。

【0058】

他の化合物は、式：

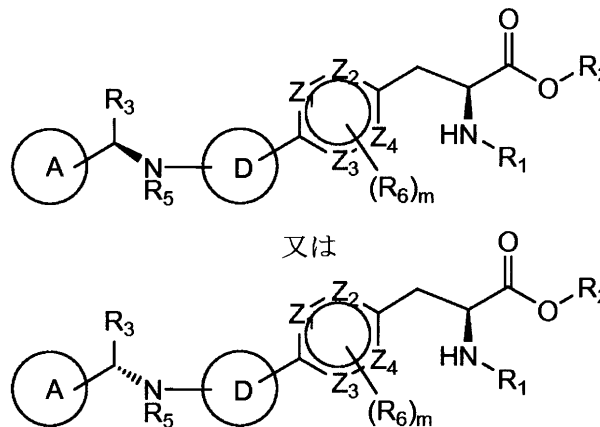
【化 11】



20

(式中、例えば R_3 はトリフルオロメチルである) を有する。他の化合物は、式：

【化 12】



30

40

(式中、例えば R_3 は水素である) を有する。

【0059】

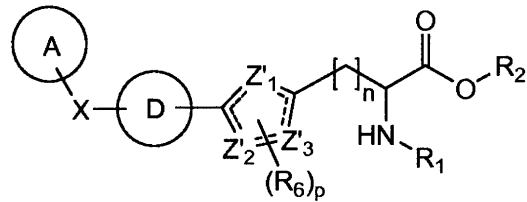
上記の様々な式に関して、幾つかの化合物は、 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 及び Z_4 の全てが N であるようなものである。他の化合物では、 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 及び Z_4 のうちの 3 つだけが N である。他の化合物では、 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 及び Z_4 のうちの 2 つだけが N である。他の化合物では、 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 及び Z_4 のうちの 1 つだけが N である。他の化合物では、 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 及び Z_4 のいずれもが N ではない。

【0060】

幾つかの化合物は、式：

50

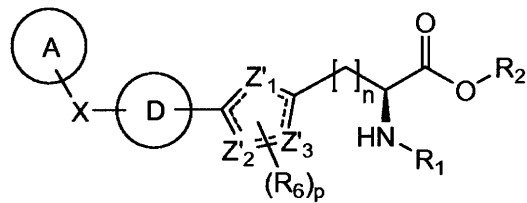
【化 1 3】



(式中、 Z'_{1} 、 Z'_{2} 及び Z'_{3} のそれぞれは独立して、N、NH、S、O 又は CR_6 であり、各 R_6 は独立して、アミノ、シアノ、ハロゲン、水素、 OR_7 、 SR_7 、 NR_8 、 R_9 、又は必要に応じて置換されたアルキル、アルキル-アリアル若しくはアルキル-複素環であり、各 R_7 は独立して、水素、又は必要に応じて置換されたアルキル、アルキル-アリアル若しくはアルキル-複素環であり、各 R_8 は独立して、水素、又は必要に応じて置換されたアルキル、アルキル-アリアル若しくはアルキル-複素環であり、各 R_9 は独立して、水素、又は必要に応じて置換されたアルキル、アルキル-アリアル若しくはアルキル-複素環であり、 p は 1 ~ 3 である) を有する。或る特定のこのような化合物は、式：

10

【化 1 4】



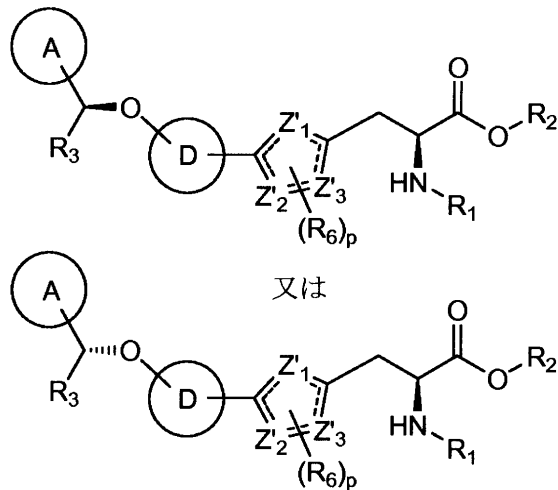
20

を有する。

【0061】

他の化合物は、式：

【化 1 5】

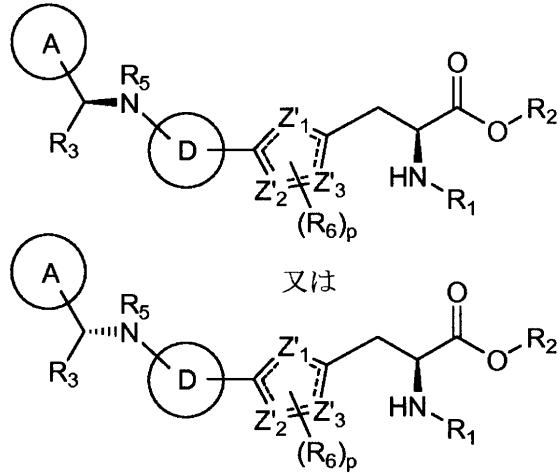


30

40

(式中、例えば R_3 はトリフルオロメチルである) を有する。他の化合物は、式：

【化16】



10

(式中、例えばR₃は水素である)を有する。

【0062】

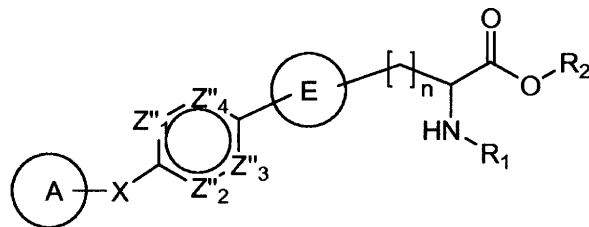
上記の様々な式に関して、幾つかの化合物は、Z'₁、Z'₂及びZ'₃の全てがN又はNHであるようなものである。他の化合物では、Z'₁、Z'₂及びZ'₃のうち2つだけがN又はNHである。他の化合物では、Z'₁、Z'₂及びZ'₃のうち1つだけがN又はNHである。他の化合物では、Z'₁、Z'₂及びZ'₃のいずれもがN又はNHではない。

20

【0063】

幾つかの化合物は、式：

【化17】

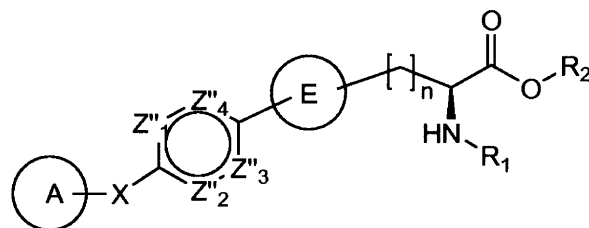


30

(式中、Z''₁、Z''₂、Z''₃及びZ''₄のそれぞれは独立して、N又はCR₁₀であり、各R₁₀は独立して、アミノ、シアノ、ハロゲン、水素、OR₁₁、SR₁₁、NR₁₂R₁₃、又は必要に応じて置換されたアルキル、アルキル-アリアル若しくはアルキル-複素環であり、各R₁₁は独立して、水素、又は必要に応じて置換されたアルキル、アルキル-アリアル若しくはアルキル-複素環であり、各R₁₂は独立して、水素、又は必要に応じて置換されたアルキル、アルキル-アリアル若しくはアルキル-複素環であり、各R₁₃は独立して、水素、又は必要に応じて置換されたアルキル、アルキル-アリアル若しくはアルキル-複素環である)に包含される。或る特定のこのような化合物は、式：

40

【化18】



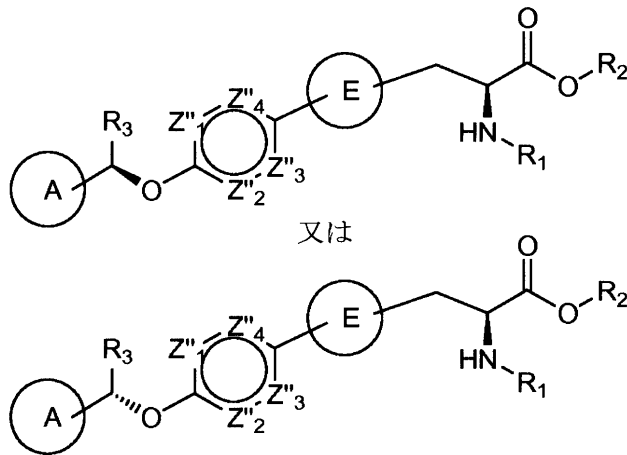
を有する。

【0064】

50

他の化合物は、式：

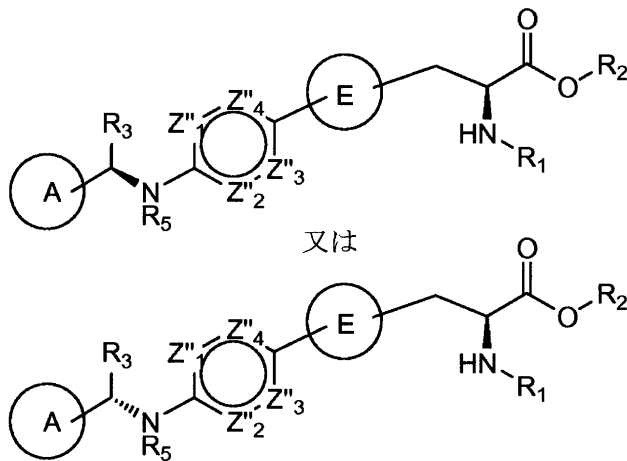
【化 19】



10

(式中、例えば R_3 はトリフルオロメチルである) を有する。他の化合物は、式：

【化 20】



20

(式中、例えば R_3 は水素である) を有する。

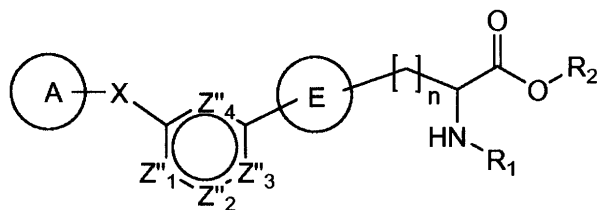
【0065】

上記の様々な式に関して、幾つかの化合物は、 Z''_1 、 Z''_2 、 Z''_3 及び Z''_4 の全てが N であるようなものである。他の化合物では、 Z''_1 、 Z''_2 、 Z''_3 及び Z''_4 のうちの 3 つだけが N である。他の化合物では、 Z''_1 、 Z''_2 、 Z''_3 及び Z''_4 のうちの 2 つだけが N である。他の化合物では、 Z''_1 、 Z''_2 、 Z''_3 及び Z''_4 のうちの 1 つだけが N である。他の化合物では、 Z''_1 、 Z''_2 、 Z''_3 及び Z''_4 のいずれもが N ではない。

【0066】

幾つかの化合物は、式：

【化 21】

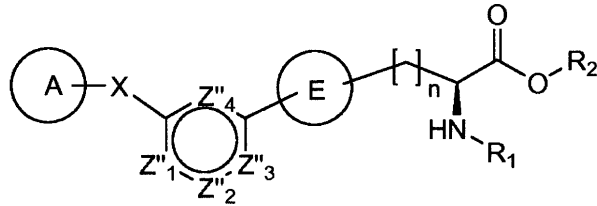


(式中、 Z''_1 、 Z''_2 、 Z''_3 及び Z''_4 のそれぞれは独立して、N 又は CR_{10} であり、各 R_{10} は独立して、アミノ、シアノ、ハロゲン、水素、 OR_{11} 、 SR_{11} 、 $NR_{12}R_{13}$ 、又は必要に応じて置換されたアルキル、アルキル-アリアル若しく

50

はアルキル - 複素環であり、各 R_{11} は独立して、水素、又は必要に応じて置換されたアルキル、アルキル - アリール若しくはアルキル - 複素環であり、各 R_{12} は独立して、水素、又は必要に応じて置換されたアルキル、アルキル - アリール若しくはアルキル - 複素環であり、各 R_{13} は独立して、水素、又は必要に応じて置換されたアルキル、アルキル - アリール若しくはアルキル - 複素環である) を有する。或る特定のこのような化合物は、式：

【化 2 2】



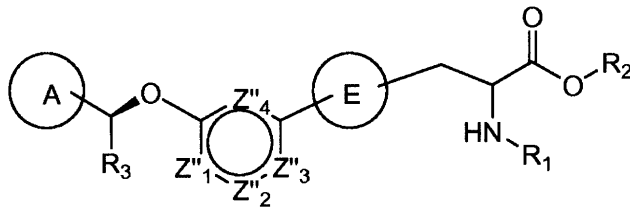
10

を有する。

【0067】

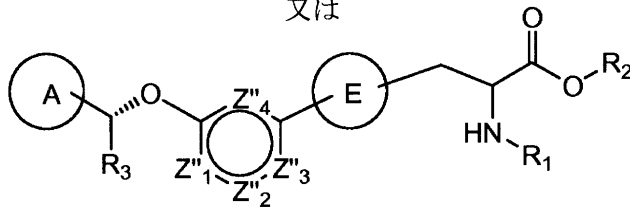
他の化合物は、式：

【化 2 3】



20

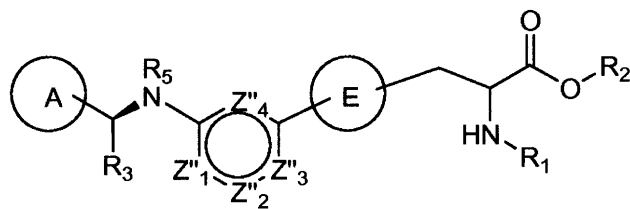
又は



30

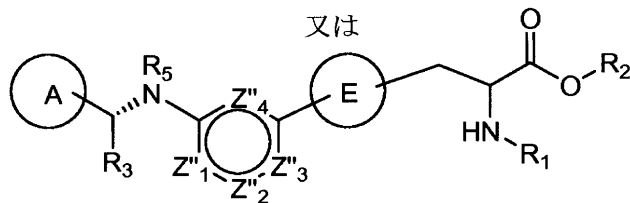
(式中、例えば R_3 はトリフルオロメチルである) を有する。他の化合物は、式：

【化 2 4】



40

又は



(式中、例えば R_3 は水素である) を有する。

【0068】

上記の様々な式に関して、幾つかの化合物は、 Z''_1 、 Z''_2 、 Z''_3 及び Z''_4 の全てが N であるようなものである。他の化合物では、 Z''_1 、 Z''_2 、 Z''_3 及び Z''_4 のうちの 3 つだけが N である。他の化合物では、 Z''_1 、 Z''_2 、 Z''_3 及び Z''_4 のうちの 2 つだけが N である。他の化合物では、 Z''_1 、 Z''_2

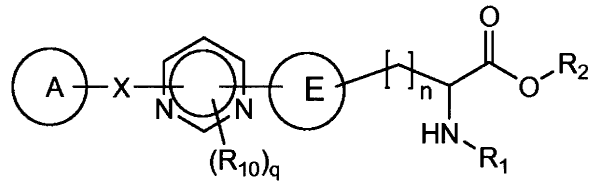
50

、 Z'_{3} 及び Z'_{4} のうちの 1 つだけが N である。他の化合物では、 Z'_{1} 、 Z'_{2} 、 Z'_{3} 及び Z'_{4} のいずれもが N ではない。

【0069】

幾つかの化合物は、式：

【化25】



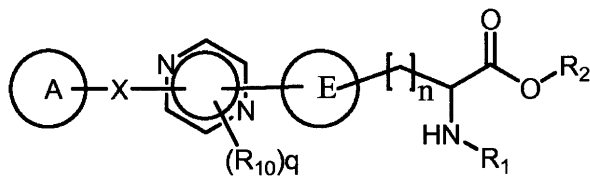
10

を有し、この置換基は本明細書中で規定される。

【0070】

他の化合物は、式：

【化26】



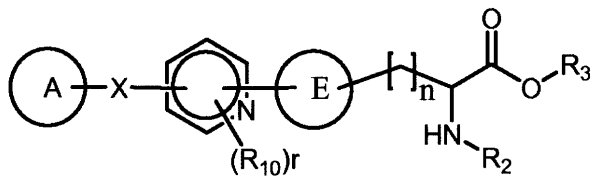
20

を有し、この置換基は本明細書中で規定される。

【0071】

他の化合物は、式：

【化27】



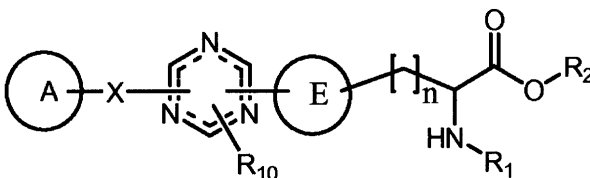
30

を有し、この置換基は本明細書中で規定される。

【0072】

他の化合物は、式：

【化28】



40

を有し、この置換基は本明細書中で規定される。

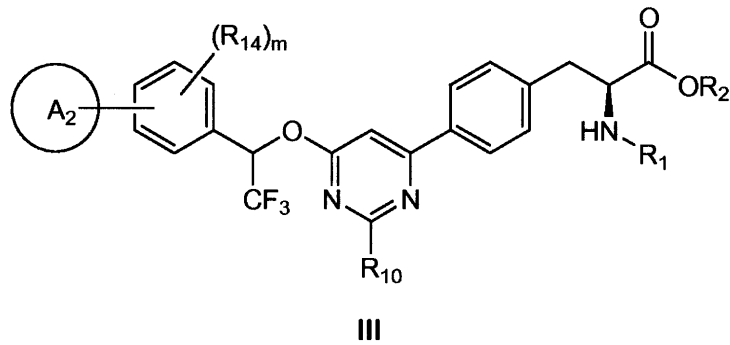
【0073】

本明細書に開示される様々な式に関して、特定の化合物としては、A 及び E の両方が必要に応じて置換されたフェニルであり、例えば X が $-O-$ 、 $-C(R_3R_4)O-$ 、又は $-OC(R_3R_4)-$ であり、例えば R_3 が水素であり、 R_4 がトリフルオロメチルであり、例えば n が 1 であるものが挙げられる。

【0074】

本発明の特定の化合物は、式 III :

【化 2 9】



10

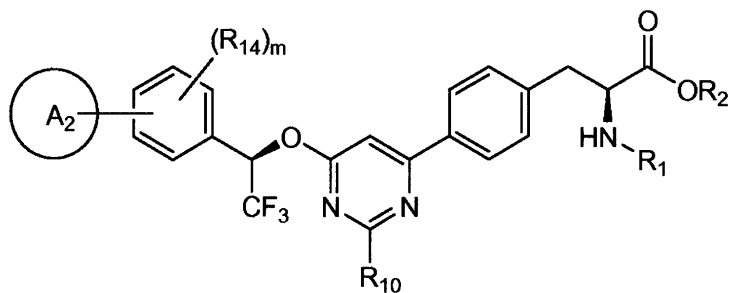
(式中、 A_2 は必要に応じて置換された複素環であり、 R_1 は水素、 $C(O)R_A$ 、 $C(O)OR_A$ 、又は必要に応じて置換されたアルキル、アルキル-アリール、アルキル-複素環、アリール若しくは複素環であり、 R_2 は水素、又は必要に応じて置換されたアルキル、アルキル-アリール、アルキル-複素環、アリール若しくは複素環であり、 R_{10} はハロゲン、水素、 $C(O)R_A$ 、 OR_A 、 $NR_B R_C$ 、 $S(O_2)R_A$ 、又は必要に応じて置換されたアルキル、アルキル-アリール若しくはアルキル-複素環であり、各 R_{14} は独立して、ハロゲン、水素、 $C(O)R_A$ 、 OR_A 、 $NR_B R_C$ 、 $S(O_2)R_A$ 、又は必要に応じて置換されたアルキル、アルキル-アリール若しくはアルキル-複素環であり、 R_A は水素、又は必要に応じて置換されたアルキル、アルキル-アリール若しくはアルキル-複素環であり、 R_B は水素、又は必要に応じて置換されたアルキル、アルキル-アリール若しくはアルキル-複素環であり、 R_C は水素、又は必要に応じて置換されたアルキル、アルキル-アリール若しくはアルキル-複素環であり、 m は 1 ~ 4 である) を有する。

20

【0075】

幾つかの化合物は、式：

【化 30】



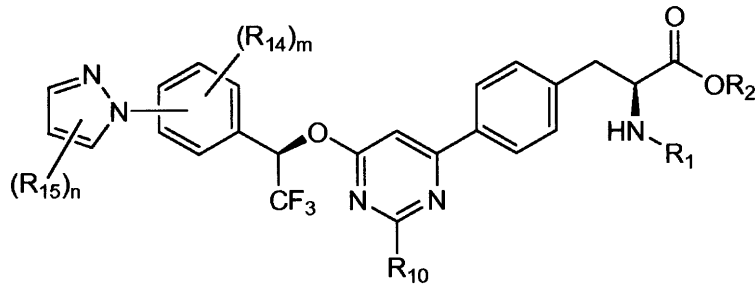
30

を有する。

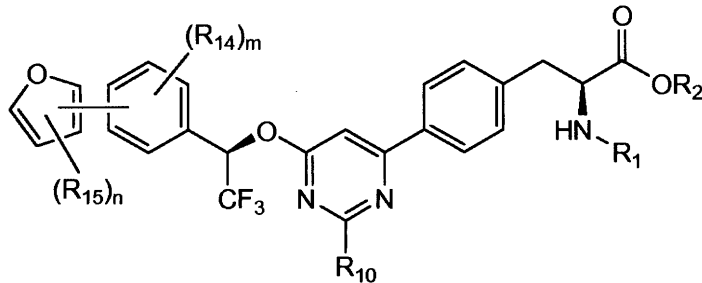
【0076】

幾つかの化合物は、式：

【化 3 1】



又は



10

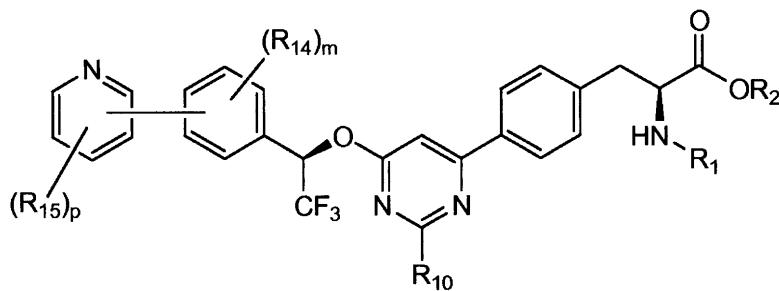
(式中、各 R_{15} は独立して、ハロゲン、水素、 $C(O)R_A$ 、 OR_A 、 $NR_B R_C$ 、 $S(O_2)R_A$ 、又は必要に応じて置換されたアルキル、アルキル-アリアル若しくはアルキル-複素環であり、 n は 1 ~ 3 である) を有する。

20

【0077】

幾つかの化合物は、式：

【化 3 2】



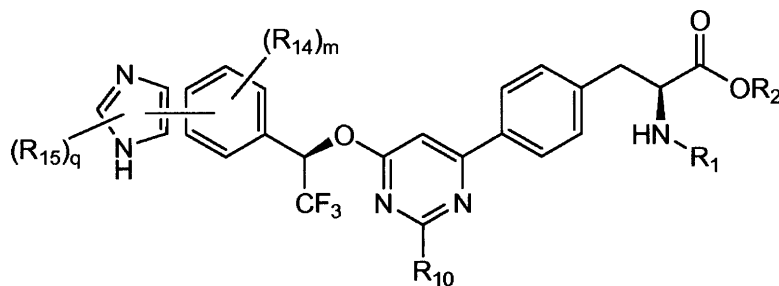
30

(式中、各 R_{15} は独立して、ハロゲン、水素、 $C(O)R_A$ 、 OR_A 、 $NR_B R_C$ 、 $S(O_2)R_A$ 、又は必要に応じて置換されたアルキル、アルキル-アリアル若しくはアルキル-複素環であり、 p は 1 ~ 4 である) を有する。

【0078】

他の化合物は、式：

【化 3 3】



40

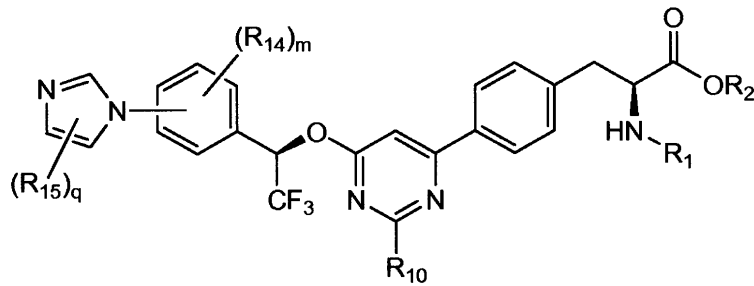
(式中、各 R_{15} は独立して、ハロゲン、水素、 $C(O)R_A$ 、 OR_A 、 $NR_B R_C$ 、 $S(O_2)R_A$ 、又は必要に応じて置換されたアルキル、アルキル-アリアル若しくはアルキル-複素環であり、 q は 1 ~ 2 である) を有する。

50

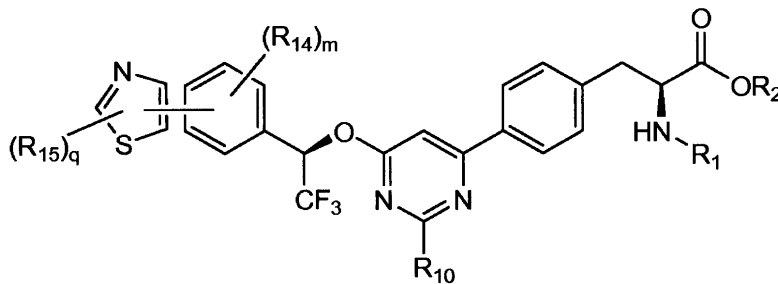
【0079】

幾つかの化合物は、式：

【化34】



又は



10

20

(式中、各 R_{15} は独立して、ハロゲン、水素、 $C(O)R_A$ 、 OR_A 、 $NR_B R_C$ 、 $S(O_2)R_A$ 、又は必要に応じて置換されたアルキル、アルキル-アリアル若しくはアルキル-複素環であり、 q は 1 ~ 2 である) を有する。

【0080】

式 III の特定の化合物では、 A_2 は芳香族である。他の化合物では、 A_2 は芳香族ではない。幾つかの化合物では、 A_2 は 1 つ又は複数のハロゲン又は低級アルキルで必要に応じて置換される。幾つかの化合物では、 R_{14} は水素又はハロゲンである。幾つかの化合物では、 m は 1 である。幾つかの化合物では、 R_{10} は水素又はアミノである。幾つかの化合物では、 R_1 は水素又は低級アルキルである。他の化合物では、 R_1 は $C(O)OR_A$ であり、 R_A はアルキルである。幾つかの化合物では、 R_2 は水素又は低級アルキルである。幾つかの化合物では、 R_{15} は水素又は低級アルキル (例えばメチル) である。幾つかの化合物では、 n は 1 である。幾つかの化合物では、 p は 1 である。幾つかの化合物では、 q は 1 である。

30

40

【0081】

本発明は、立体異性体的に純粋である化合物、及びそれらの立体異性体的に豊富な組成物を包含する。立体異性体は、キラルカラム、キラル分割剤又は酵素分割等の標準的な技法を用いて非対称に合成又は分割することができる。例えば、Jacques, J., et al., *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley Interscience, New York, 1981)、Wilen, S. H., et al., *Tetrahedron* 33: 2725 (1977)、Eliel, E. L., *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw Hill, NY, 1962)、及び Wilen, S. H., *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions*, p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN, 1972) を参照されたい。

【0082】

本発明の特定の化合物は、強力な TPH1 阻害剤である。特定の化合物は、 $TPH1 \text{---} IC_{50}$ が約 10 μM 、5 μM 、2.5 μM 、1 μM 、0.75 μM 、0.5 μM 、0.4 μM 、0.3 μM 、0.2 μM 、0.1 μM 又は 0.05 μM 未満である。

【0083】

特定の化合物は、選択的 TPH1 阻害剤である。特定の化合物は、 $TPH1 \text{---} IC_{50}$ が $TPH2 \text{---} IC_{50}$ より約 10 倍、25 倍、50 倍、100 倍、250 倍、500 倍又は 1000 倍低い。

50

【 0 0 8 4 】

哺乳動物（例えば、マウス、ラット、イヌ、サル又はヒト）に投与する場合、本発明の或る特定の化合物は、血液脳関門を容易には通らない（例えば、血中の化合物の約5パーセント、2.5パーセント、2パーセント、1.5パーセント、1パーセント、0.5パーセント又は0.01パーセント未満が脳に入る）。化合物が血液脳関門を通ることができるか又はできないかは、当該技術分野で既知の方法によって求めることができる。例えば、Riant, P. et al., Journal of Neurochemistry 51:421-425 (1988)、Kastin, A.J., Akerstrom, V., J. Pharmacol. Exp. Therapeutics 294:633-636 (2000)、W.A. Banks, W.A., et al., J. Pharmacol. Exp. Therapeutics 302:1062-1069 (2002)を参照されたい。

10

【 0 0 8 5 】

本発明の化合物を、当該技術分野で既知の方法（例えば、2007年8月16日付けで出願された米国特許出願第11/638,677号、2009年6月30日付けで発行された特許文献2を参照されたい）により、及び本明細書中に記載される方法により調製することができる。

【 0 0 8 6 】

4.3. 使用方法

本発明はセロトニンにより媒介されるがんを治療及び管理する方法を包含する。このようながんには、TPH（例えばTPH1）を過剰発現するがん、及びセロトニン受容体を過剰発現するがんが含まれる。特定のがんは原発性がんである。特定のがんには、乳がん、胆管癌、結腸がん、結腸直腸がん、神経内分泌腫瘍（例えば、肺及び胃腸管の神経内分泌腫瘍）、及び前立腺がんが含まれる。神経内分泌腫瘍の例としては膵内分泌腫瘍が挙げられる。特定の実施形態では、神経内分泌腫瘍にはカルチノイドが含まれない。

20

【 0 0 8 7 】

本発明の一実施形態では、患者は、放射線療法（例えば陽子線放射療法）、高密度焦点式超音波法、又は外科手術（例えば乳腺切除術、開胸術、睾丸摘出術）を受けているか、受けたか、又は受ける予定である。

【 0 0 8 8 】

一実施形態は、治療的に又は予防的に有効な量の二次薬を同時に又は異なる時間で患者に投与することを含む。投与経路は同じであっても又は異なってもよい。特定の二次薬は対象となるがんを治療するのに有用であることが知られているものであり、対象となるがんに応じて変わり得る。例えば前立腺がんの場合、二次薬の例としては、副腎阻害剤（例えばケトコナゾール、アミノグルテチミド）、抗アンドロゲン剤（例えばフルタミド、ニルタミド）、アロマターゼ阻害剤（例えばアミノグルテチミド、テストラクトン、アナストロゾール、レトロゾール、エキセメスタン、ボロゾール、ホルメスタン、ファドロゾール）、カルボプラチン、ドキシソルピシン、エストラムスチン、エトボシド、GnRH-アナログ、黄体形成ホルモン放出ホルモン作動薬（例えばロイプロリド、ゴセレリン、ブセレリン）、ミトキサントロン、パクリタキセル、ソマトスタチンアナログ（例えばオクトレオチド）、テモゾロミド、ビンブラスチン及びビノレルピンが挙げられる。

30

【 0 0 8 9 】

乳がんの場合、二次薬の例としては、アロマターゼ阻害剤（例えばアミノグルテチミド、テストラクトン、アナストロゾール、レトロゾール、エキセメスタン、ボロゾール、ホルメスタン、ファドロゾール）、バビツキシマブ（bavituximab）、シクロホスファミド、ドキシソルピシン、フルオロウラシル、フルベストラント、GnRH-アナログ、HER1抗体（例えばゲフィチニブ）、HER2+抗体（例えばトラスツズマブ）、IGF-1抗体、ラパチニブ、メトトレキサート、PARPタンパク質阻害剤（例えばオラパリブ（olaparib）、BSI-201）、パゾパニブ、ラパマイシン、リバピリン、ソラフェニブ、スニチニブ、タモキシフェン、タキサン（例えばドセタキセル）、バタラニブ（vatalanib）及びVEGF抗体（例えばベパシズマブ）が挙げられる。

40

【 0 0 9 0 】

50

神経内分泌腫瘍の場合、二次薬の例としてはソマトスタチンアナログ（例えばオクトレオチド）が挙げられる。

【0091】

本発明の特定の方法では、疾患又は障害の治療、管理及び/又は予防は、中枢神経系（CNS）のセロトニンレベルの変化と関連する有害作用を避けながら達成される。このような有害作用の例としては、不穏状態、不安障害、うつ病及び睡眠障害（例えば不眠症及び睡眠異常（sleep disturbance））が挙げられる。

【0092】

4.4. 薬学的組成物

本発明は、1つ又は複数の本発明の化合物を含む薬学的組成物を包含する。或る特定の薬学的組成物は、患者への経口投与、粘膜（例えば鼻、舌下、腔、頬側又は直腸）投与、非経口（例えば皮下、静脈内、ボラス注射、筋肉内、又は動脈内）投与又は経皮投与に好適な単一の単位剤形である。剤形の例としては、限定されるものではないが、錠剤；カプレット；軟ゼラチンカプセル等のカプセル；カシェー（cachets：カプセル）；トローチ；ロゼンジ；分散液；坐剤；軟膏；パップ（湿布）；ペースト；粉末；包帯剤；クリーム；硬膏；液剤；パッチ；エアロゾル（例えば鼻用スプレー又は吸入器）；ジェル；懸濁液（例えば水性若しくは非水性の液体懸濁液、水中油型エマルジョン、又は油中水型液体エマルジョン）、液剤及びエリキシルを含む、患者への経口投与又は粘膜投与に好適な液体剤形；患者への非経口投与に好適な液体剤形；並びに再構成して患者への非経口投与に好適な液体剤形を提供することができる無菌固体（例えば結晶性又は非結晶性の固体）が挙げられる。

10

20

【0093】

配合物は、投与方式に合わせる必要がある。例えば、胃で分解しやすい化合物の経口投与は、腸溶性コーティングを使用して達成することができる。同様に、配合物は作用部位への活性成分（複数も可）の送達を容易にする成分を含有し得る。例えば、化合物を、分解酵素から該化合物を保護し、循環系における輸送を容易にし、細胞膜を通るこれらの送達を達成するために、リポソーム配合物で投与することができる。

【0094】

同様に、難溶性化合物は、可溶化剤、乳化剤、及びシクロデキストリン（例えば - シクロデキストリン、 β -シクロデキストリン、Captisol（商標）及びEncapsin（商標）（例えば、Davis and Brewster, Nat. Rev. Drug Disc. 3:1023-1034（2004）を参照されたい））、Labrasol（商標）、Labrafil（商標）、Labrafac（商標）、cremafor等（しかしこれらに限定されない）の界面活性剤、並びにエチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド（DMSO）、生体適合性油（例えば綿実油、ラッカセイ油、トウモロコシ油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油及びゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコール、ソルビタンの脂肪酸エステル、及びこれらの混合物（例えばDMSO：トウモロコシ油）等（しかしこれらに限定されない）の非水性溶媒を用いて、液体剤形（及び再構成に最適な剤形）中に組み込むことができる。

30

40

【0095】

難溶性化合物は、当該技術分野で既知の他の技法を使用して懸濁液中に組み込むこともできる。例えば、化合物のナノ粒子を液体に懸濁し、ナノ懸濁液を提供することができる（例えば、Rabinow, Nature Rev. Drug Disc. 3:785-796（2004）を参照されたい）。本明細書に記載の化合物のナノ粒子形態は、米国特許出願公開第2004-0164194号、同第2004-0195413号、同第2004-0251332号、同第2005-0042177号、同第2005-0031691号、及び米国特許第5,145,684号、同第5,510,118号、同第5,518,187号、同第5,534,270号、同第5,543,133号、同第5,662,883号、同第5,665,331

50

号、同第5,718,388号、同第5,718,919号、同第5,834,025号、同第5,862,999号、同第6,431,478号、同第6,742,734号、同第6,745,962号(これらの各々の全体が参照により本明細書に援用される)に記載の方法により調製することができる。一実施形態では、ナノ粒子形態は、平均粒径が約2000nm未満、約1000nm未満、又は約500nm未満である粒子を含む。

【0096】

剤形の組成、形状及び種類は、典型的には用途に応じて異なる。例えば、疾患の急性治療に使用される剤形は、該剤形に含まれる1つ又は複数の活性成分を、同じ疾患の慢性治療に使用される剤形よりも多量に含有し得る。同様に、非経口剤形は、該剤形に含まれる1つ又は複数の活性成分を、同じ疾患を治療するために使用される経口剤形よりも少量含有し得る。このような差異を明らかにする方法は当業者には明らかである。例えばRemington's Pharmaceutical Sciences(第18版、Mack Publishing, Easton PA(1990))を参照されたい。

10

【0097】

4.4.1. 経口剤形

経口投与に好適な本発明の薬学的組成物は、錠剤(例えばチュアブル錠)、カプレット、カプセル及び液体(例えば香り付きシロップ)等(しかしこれらに限定されない)の個別の剤形として提供することができる。このような剤形は所定量の活性成分を含有し、当業者に既知の製薬法により調製することができる。一般には、Remington's Pharmaceutical Sciences(第18版、Mack Publishing, Easton PA(1990))を参照されたい。

20

【0098】

典型的な経口剤形は、従来の薬学的配合技法に従い、密接な混和物中で活性成分(複数可)を少なくとも1つの賦形剤と混ぜ合わせるにより調製する。賦形剤は、投与に望ましい製剤の形態に応じて広範な形態を取ることができる。

【0099】

その投与のしやすさのため、錠剤及びカプセルが最も有利な経口単位剤形である。所望に応じて、錠剤は、標準的な水性又は非水性の技法によりコーティングすることができる。このような剤形は、従来の製薬方法により調製することができる。一般に、薬学的組成物及び剤形は、活性成分を液体担体、微粉固体担体又はその両方と均一かつ密接に混和し、次に生成物を必要に応じて所望の形に成形することにより調製する。崩壊剤を固体剤形に組み込んで、迅速な溶解を容易にすることができる。また、滑剤を組み込んで、剤形(例えば錠剤)の製造を容易にすることができる。

30

【0100】

4.4.2. 非経口剤形

非経口剤形は、皮下、静脈内(ボラス注射を含む)、筋肉内及び動脈内を含む様々な経路により患者に投与することができる。典型的にはそれらの投与は汚染物質に対する患者の自然の防御を迂回するため、非経口剤形は特に無菌であるか、又は患者に投与する前に滅菌することができるものとする。非経口剤形の例としては、すぐに注射できる溶液、注射のために薬学的に許容されるビヒクルにすぐに溶解又は懸濁することができる乾燥製品、すぐに注射できる懸濁液、及びエマルジョンが挙げられる。

40

【0101】

本発明の非経口剤形を提供するために使用することができる好適なビヒクルは、当業者に既知である。例としては、注射用水(USP);塩化ナトリウム注射液、リンゲル液、デキストロース注射液、デキストロース及び塩化ナトリウム注射液、及び乳酸加リンゲル液等の水性ビヒクル;エチルアルコール、ポリエチレングリコール及びポリプロピレングリコール等の水混和性ビヒクル;並びにトウモロコシ油、綿実油、ラッカセイ油、ゴマ油、オレイン酸エチル、ミリスチン酸イソプロピル、及び安息香酸ベンジル等の非水性ビヒクルが挙げられる。

【実施例】

【0102】

50

5. 実施例

5.1. HPLC特徴付け

以下の幾つかの合成例において、高速液体クロマトグラフィ（HPLC）の保持時間が与えられる。特に明示のない限り、これらの保持時間を得るのに用いられる様々な条件は、以下に示される：

方法A：YMC-PACK ODS-A 3.0×50mm；溶媒A=90%水、10% MeOH、0.1% TFA；溶媒B=90% MeOH、10%水、0.1% TFA；B% 4分で0%から100%へ；流量=2ml/分；観測波長=220nm。

方法B：YMC-PACK ODS-A 3.0×50mm；溶媒A=90%水、10% MeOH、0.1% TFA；溶媒B=90% MeOH、10%水、0.1% TFA；B% 4分で10%から100%へ；流量=3ml/分；観測波長=220nm。

方法C：YMC-PACK ODS-A 3.0×50mm；溶媒A=90%水、10% MeOH、0.1% TFA；溶媒B=90% MeOH、10%水、0.1% TFA；B% 5分で0%から100%へ；流量=2ml/分；観測波長=220nm。

方法D：Shim VP ODS 4.6×50mm；溶媒A=90%水、10% MeOH、0.1% TFA；溶媒B=90% MeOH、10%水、0.1% TFA；B% 4分で0%から100%へ；流量=3ml/分；観測波長=220nm。

方法E：Shim VP ODS 4.6×50mm；溶媒A=90%水、10% MeOH、0.1% TFA；溶媒B=90% MeOH、10%水、0.1% TFA；B% 4分で0%から100%へ；流量=3ml/分；観測波長=254nm。

方法F：YMC-PACK ODS-A 4.6×33mm；溶媒A=90%水、10% MeOH、0.1% TFA；溶媒B=90% MeOH、10%水、0.1% TFA；B% 4分で0%から100%へ；流量=3ml/分；観測波長=220nm。

方法G：YMC-PACK ODS-A 4.6×50mm；溶媒A=90%水、10% MeOH、0.1% TFA；溶媒B=90% MeOH、10%水、0.1% TFA；B% 2分で0%から100%へ；流量=2.5ml/分；観測波長=220nm。

方法H：C18 4.6×20mm；溶媒A=90%水、10% MeOH、0.1% TFA；溶媒B=90% MeOH、10%水、0.1% TFA；B% 2分で0%から100%へ；流量=2ml/分；観測波長=220nm。

方法I：YMC-PACK ODS-A 3.0×50mm；溶媒A=90%水、10% MeOH、0.1% TFA；溶媒B=90% MeOH、10%水、0.1% TFA；B% 4分で10%から100%へ；流量=2ml/分；観測波長=220nm。

方法J：YMC-PACK ODS-A 3.0×50mm；溶媒A=H₂O、0.1% TFA；溶媒B=MeOH、0.1% TFA；B% 4分で約10%から約90%へ；流量=2ml/分；観測波長=220nm。

方法K：Sunfire C18 50mm×4.6mm×3.5μm；溶媒A=10mM NH₄OAc水溶液；溶媒B=MeCN；B% 2分で10%から95%へ；流量=4.5ml/分；観測波長=220nm。

方法L：Sunfire C18 50mm×4.6mm×3.5μm；溶媒A=10mM NH₄OAc；溶媒B=MeCN；B% 0.8分で2%から20%へ、次に2分でBを95%へ；流量=4.5ml/分；観測波長=220nm。

方法M：YMC-PACK ODS-A 4.6×33mm；溶媒A=90%水、10% MeOH、0.1% TFA；溶媒B=90% MeOH、10%水、0.1% TFA；B% 5分で0%から100%へ；流量=2.5ml/分；観測波長=254nm。

方法N：YMC-PACK ODS-A 3.0×50mm；溶媒A=H₂O、0.1% TFA；溶媒B=MeOH、0.1% TFA；B% 4分で10%から90%へ；流量=2ml/分；観測波長=220nm及び254nm。

方法O：YMC-PACK ODS-A 3.0×50mm；溶媒A=90%水、10% MeOH、0.1% TFA；溶媒B=90% MeOH、10%水、0.1% TFA；B% 4分で0%から100%へ；流量（flow rate）=2ml/分；観測波長=220nm

10

20

30

40

50

m及び254nm。

方法P：ShimPack VP ODS 4.6×50mm；溶媒A = 90% H₂O、10% MeOH、1% TFA；溶媒B = 10% H₂O、90% MeOH、1% TFA；B% 2分で0%から100%へ；流量 = 3.5ml/分；観測波長 = 220nm及び254nm。

方法Q：Shim VP ODS 4.6×50mm；溶媒A = H₂O、0.1% TFA；溶媒B = MeOH、0.1% TFA；B% 4分で0%から100%へ；流量 = 3ml/分；観測波長 = 254nm。

方法R：YMC Pack ODS-A 4.6×33mm；溶媒A = H₂O、0.1% TFA；溶媒B = MeOH、0.1% TFA；B% 3分で10%から90%へ；流量 2ml/分；観測波長220nm及び254nm。

方法S：YMC-Pack ODS-A 3.0×50mm；溶媒A = 90% H₂O、10% MeOH、1% TFA；溶媒B = 10% H₂O、90% MeOH、1% TFA；B% 4分で10%から90%へ；流量 = 2ml/分；観測波長 = 220nm及び254nm。

方法T：YMC-PACK ODS-A 3.0×50mm；溶媒A = H₂O、0.1% TFA；溶媒B = MeOH、0.1% TFA；B% 4分で10%から90%へ；流量 = 2ml/分；観測波長 = 220nm及び254nm。

方法U：YMC-PACK ODS-A 3.0×50mm；溶媒A = 90%水、10% MeOH、0.1% TFA；溶媒B = 90% MeOH、10%水、0.1% TFA；B% 4分で0%から100%へ；流量 = 2ml/分；観測波長 = 220nm及び254nm。

方法V：ShimPack VP ODS 4.6×50mm；溶媒A = 90% H₂O、10% MeOH、1% TFA；溶媒B = 10% H₂O、90% MeOH、1% TFA；B% 2分で0%から100%へ；流量 = 3.5ml/分；観測波長 = 220nm及び254nm。

方法W：Shim VP ODS 4.6×50mm；溶媒A = H₂O、0.1% TFA；溶媒B = MeOH、0.1% TFA；B% 4分で0%から100%へ；流量 = 3ml/分；観測波長 = 254nm。

方法X：YMC Pack ODS-A 4.6×33mm；溶媒A = H₂O、0.1% TFA；溶媒B = MeOH、0.1% TFA；B% 3分で10%から90%へ；流量 2ml/分；観測波長220nm及び254nm。

方法Y：YMC-Pack ODS-A 3.0×50mm；溶媒A = 90% H₂O、10% MeOH、1% TFA；溶媒B = 10% H₂O、90% MeOH、1% TFA；B% 4分で10%から90%へ；流量 = 2ml/分；観測波長 = 220nm及び254nm。

【0103】

5.2. (S)-2-アミノ-3-(4-(4-アミノ-6-((R)-1-(ナフタレン-2-イル)エチルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イル)フェニル)プロパン酸の合成

2-アミノ-4,6-ジクロロ-[1,3,5]トリアジン(200mg、1.21mmol)と、(R)-(+)-1-(2-ナフチル)エチルアミン(207mg、1.21mmol)と、ジイソプロピル-エチルアミン(3.63mmol)との混合物を150mlの1,4-ジオキサランに溶解した。溶液を90℃で3時間還流させた。反応(LCMSでモニタリング)の完了後、溶媒を除去し、反応混合物をCH₂Cl₂(100ml)及びH₂O(100ml)で抽出した。有機層を分離し、H₂O(2×100ml)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空下で濃縮して、粗中間体を得た。粗化合物を20ml容のマイクロ波反応バイアル内の5mlのMeCN及び5mlのH₂Oに溶解した。この溶液に、L-p-ボロノ-フェニルアラニン(253mg、1.21mmol)、炭酸ナトリウム(256mg、2.42mmol)及び触媒量のジクロロビス(トリフェニ

10

20

30

40

50

ルホスフィン) - パラジウム (II) (42.1 mg、0.06 mmol) を添加した。混合物を封止し、150 で5分間、マイクロ波反応器内で攪拌した後、セライトを通して濾過した。濾液を濃縮し、MeOH及びH₂O (1:1) に溶解し、MeOH/H₂O/TFA溶媒系を用いる分取HPLCによって精製した。合わせた純度の高い画分を真空下で蒸発させ、凍結乾燥機で更に乾燥させて、238 mgの2 - アミノ - 3 - { 4 - [4 - アミノ - 6 - (1 - ナフタレン - 2 - イル) - エチルアミノ] - [1 , 3 , 5] トリアジン - 2 - イル } - フェニル } - プロピオン酸を得た。(収率: 46%、LC: カラム: YMC Pack ODS - A 3.0 x 50 mm、B% = 0% から100%へ、勾配時間 = 4分、流量 = 2 ml / 分、波長 = 220、溶媒A = 90:10 水: MeOHと0.1% TFA、溶媒B = 90:10 MeOH: 水と0.1% TFA、RT = 2.785分、MS: M + 1 = 429)。NMR: ¹H - NMR (400 MHz, CD₃OD): 1.65 (d, 3H)、3.22 ~ 3.42 (m, 2H)、4.3 (m, 1H)、5.45 (m, 1H)、7.4 (m, 1H)、7.6 (m, 4H)、7.8 (m, 4H)、8.2 (m, 2H)。

【0104】

5.3. (S) - 2 - アミノ - 3 - (4 - (4 - アミノ - 6 - ((R) - 1 - (ナフタレン - 2 - イル) エチルアミノ) - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - イル) フェニル) プロパン酸の代替合成

(R) - 1 - (1 - (ナフタレン - 2 - イル) エチル) シアノグアニジン を、n - BuOH: H₂O (1:1) 中でナフタレンアミン (1当量) と、ニシアン化ナトリウム (0.95当量)、及びその後5N HCl (1当量) との混合物を形成することによって調製した。混合物を160 で1日、封管内で還流させ、反応の進行をLCMSによってモニタリングした。反応の完了後、溶媒 (n - BuOH) を減圧下で除去し、1N HCl を添加して、pHを3 ~ 5の範囲に調整した。水溶液をEtOAc (2 x 100 ml) で抽出し、合わせた有機相をNa₂SO₄で乾燥させた。溶媒を真空下で除去し、粗生成物を得た。溶媒系としてEtOAc: ヘキサン (7:3及び1:1) を用いるISCOのカラムクロマトグラフィによって化合物を精製して、1g ~ 22.5g規模に対して48% ~ 71%の収率で白色固体を得た。NMR: ¹H - NMR (400 MHz, CD₃OD): 1.5 (d, 3H)、5.1 (m, 1H)、7.5 (m, 4H)、7.8 (s, 1H)、7.9 (m, 2H); LCMS: RT 1.69、M + 1: 239、収率: 71%。

【0105】

5.4. (S) - 2 - アミノ - 3 - (4 - (4 - アミノ - 6 - ((4' - メチルピフェニル - 4 - イル) メチルアミノ) - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - イル) フェニル) プロパン酸の合成

2 - アミノ - 4 , 6 - ジクロロ - [1 , 3 , 5] トリアジン (100 mg、0.606 mmol) と、4' - メチル - ピフェニル - 4 - イル - メチルアミン (142 mg、0.606 mmol) と、炭酸セシウム (394 mg、1.21 mmol) との混合物を5 ml容のマイクロ波バイアル内の1, 4 - ジオキサン (1.5 ml) 及びH₂O (1.5 ml) に溶解した。混合物を100 で15分間、マイクロ波反応器内で攪拌した。溶媒を除去し、残渣をCH₂Cl₂ (20 ml) に溶解し、H₂O (2 x 20 ml) で洗浄して、Na₂SO₄で乾燥させた後、真空下で除去した。それから、粗中間体を5 ml容のマイクロ波バイアル内の1.5 mlのMeCN及び1.5 mlのH₂Oに溶解した。この溶液に、L - p - ボロノ - フェニルアラニン (126 mg、0.606 mmol)、炭酸ナトリウム (128 mg、1.21 mmol) 及び触媒量のジクロロビス (トリフェニルホスフィン) - パラジウム (II) (21.1 mg、0.03 mmol) を添加した。混合物を封止し、150 で5分間、マイクロ波反応器内で攪拌した後、セライトを通して濾過した。濾液を濃縮し、MeOH及びH₂O (1:1) に溶解し、MeOH/H₂O/TFA溶媒系を用いる分取HPLCによって精製した。合わせた純度の高い画分を真空下で蒸発させ、凍結乾燥機で更に乾燥させて、21.6 mgの2 - アミノ - 3 - (4 - { 4 - アミノ - 6 - [(4' - メチル - ピフェニル - 4 - イルメチル) - アミノ] - [1 , 3 ,

10

20

30

40

50

5] トリアジン - 2 - イル } - フェニル) - プロピオン酸を得た (LC : カラム : YMC Pack ODS - A 3 . 0 × 50 mm、B % = 0 % から 100 % へ、勾配時間 = 4 分、流量 = 2 ml / 分、波長 = 220、溶媒 A = 90 : 10 水 : MeOH と 0 . 1 % TFA、溶媒 B = 90 : 10 MeOH : 水 と 0 . 1 % TFA、RT = 3 . 096 分、MS : M + 1 = 455)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 2 . 33 (s, 3 H)、3 . 24 ~ 3 . 44 (m, 2 H)、4 . 38 (m, 1 H)、7 . 02 (d, 2 H)、7 . 42 (m, 2 H)、7 . 50 ~ 7 . 60 (m, 6 H)、8 . 22 (m, 2 H)。

【 0106 】

5 . 5 . (S) - 2 - アミノ - 3 - (4 - (4 - モルホリノ - 6 - (ナフタレン - 2 - イルメチルアミノ) - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イル) フェニル) プロパン酸の合成

2, 4 - ジクロロ - 6 - モルホリン - 4 - イル - [1, 3, 5] トリアジン (121 mg、0 . 516 mmol) と、C - ナフタレン - 2 - イル - メチルアミン塩酸塩 (100 mg、0 . 516 mmol) と、炭酸セシウム (336 mg、1 . 03 mmol) との混合物を 5 ml 容のマイクロ波バイアル内の 1, 4 - ジオキサン (1 . 5 ml) 及び H₂O (1 . 5 ml) に溶解した。混合物を 180 で 600 秒間、マイクロ波反応器内で撹拌した。溶媒を除去し、残渣を CH₂Cl₂ (10 ml) に溶解し、H₂O (2 × 10 ml) で洗浄して、Na₂SO₄ で乾燥させた後、真空下で除去した。残渣を分取 HPLC によって精製して、20 mg の中間体を得た (収率 11 %、M + 1 = 356)。それから、中間体を 2 ml 容のマイクロ波バイアル内の 0 . 5 ml の MeCN 及び 0 . 5 ml の H₂O に溶解した。この溶液に、L - p - ボロノ - フェニルアラニン (11 . 7 mg、0 . 0562 mmol)、炭酸ナトリウム (11 . 9 mg、0 . 112 mmol) 及び触媒量のジクロロビス (トリフェニルホスフィン) - パラジウム (II) (2 . 0 mg、5 %) を添加した。混合物を封止し、150 で 5 分間、マイクロ波反応器内で撹拌した後、セライトを通して濾過した。濾液を濃縮し、MeOH 及び H₂O (1 : 1) に溶解し、MeOH / H₂O / TFA 溶媒系を用いる分取 HPLC によって精製した。合わせた純度の高い画分を真空下で蒸発させ、凍結乾燥機で更に乾燥させて、17 mg の 2 - アミノ - 3 - (4 - { 4 - モルホリン - 4 - イル - 6 - [(ナフタレン - 2 - イルメチル) - アミノ] - [1, 3, 5] トリアジン - 2 - イル } - フェニル) - プロピオン酸を得た (収率 : 63 %、LC : 方法 B、RT = 3 . 108 分、MS : M + 1 = 486)。

【 0107 】

5 . 6 . (2S) - 2 - アミノ - 3 - (4 - (2 - アミノ - 6 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - (2 - (トリフルオロメチル) フェニル) エトキシ) ピリミジン - 4 - イル) フェニル) プロパン酸の合成

フッ化テトラブチルアンモニウム (0 . 1 ml、テトラヒドロフラン溶液 (1 . 0 M)) を、0 で 10 ml の THF 中における 2 - トリフルオロメチル - ベンズアルデヒド (1 . 74 g、10 mmol) 及びトリフルオロメチルトリメチルシラン (TMS CF₃) (1 . 8 ml、12 mmol) の溶液に添加した。形成された混合物を室温まで加温し、4 時間撹拌した。それから、反応混合物を 12 ml の 1 N HCl で処理し、終夜撹拌した。生成物を酢酸エチル (3 × 20 ml) で抽出した。有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。有機溶媒を蒸発させ、2 . 2 g の 1 - (2 - トリフルオロメチルフェニル) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - エタノールを得た (収率 90 %)。

【 0108 】

NaH (80 mg、60 %、3 . 0 mmol) を、10 ml の無水 THF 中における 1 - (2 - トリフルオロメチルフェニル) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - エタノール (244 mg、1 mmol) の溶液に添加した。混合物を 20 分間撹拌し、2 - アミノ - 4, 6 - ジクロロ - ピリミジン (164 mg、1 mmol) を添加した後、反応混合物を 70 で 1 時間加熱した。冷却後、5 ml の水を添加し、酢酸エチル (20 ml) を用いて、生成物を抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒をロータリーエバポレータ (rotovap) によって除去し、267 mg の 4 - クロロ - 6 - [2, 2, 2 - トリフルオ

10

20

30

40

50

ロ - 1 - (2 - トリフルオロメチルフェニル) - エトキシ] - ピリミジン - 2 - イルアミンを得た (収率 71%)。

【 0109 】

マイクロ波バイアル内で、4 - クロロ - 2 - アミノ - 6 - [1 - (2 - トリフルオロメチルフェニル) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - エトキシ] - ピリミジン (33 mg、0.1 mmol)、4 - ボロノ - L - フェニルアラニン (31 mg、0.15 mmol) 及び 1 ml のアセトニトリル、0.7 ml の水、0.3 ml の 1 N 炭酸ナトリウム水溶液を上記の溶液に添加し、その後 5 モルパーセントのジクロロビス (トリフェニルホスフィン) - パラジウム (II) を添加した。反応容器を封止し、マイクロ波照射下 150 で 5 分間加熱した。冷却後、反応混合物を蒸発乾固させた。残渣を 2.5 ml のメタノールに溶解した後、分取 LC によって精製して、5.6 mg の 2 - アミノ - 3 - (4 - { 2 - アミノ - 6 - [2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - (2 - トリフルオロメチルフェニル) - エトキシ] - ピリミジン - 4 - イル } - フェニル) - プロピオン酸を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 7.96 (m, 3 H)、7.80 (d, J = 8.06 Hz, 1 H)、7.74 (t, J = 7.91 Hz, 1 H)、7.63 (t, J = 8.06 Hz, 1 H)、7.41 (d, J = 8.3 Hz, 2 H)、7.21 (m, 1 H)、6.69 (s, 1 H)、3.87 (m, 1 H)、3.34 (m, 1 H)、3.08 (m, 1 H)。

10

【 0110 】

5.7. (2 S) - 2 - アミノ - 3 - (4 - (2 - アミノ - 6 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - p - トリルエトキシ) ピリミジン - 4 - イル) フェニル) プロパン酸の合成

20

フッ化テトラブチルアンモニウム (0.1 ml、テトラヒドロフラン溶液 (1.0 M)) を、0 で 10 ml の THF 中における 4 - メチル - ベンズアルデヒド (1.2 g、10 mmol) 及び TMSCF₃ (1.8 ml、12 mmol) の溶液に添加した。形成された混合物を室温まで加温し、4 時間撹拌した。それから、反応混合物を 12 ml の 1 N HCl で処理し、終夜撹拌した。生成物を酢酸エチル (3 × 20 ml) で抽出した。有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。有機溶媒を蒸発させ、1.6 g の 1 - (4 - メチルフェニル) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - エタノールを得た (収率 86%)。

【 0111 】

NaH (80 mg、60%、3.0 mmol) を、10 ml の無水 THF 中における 1 - (4 - メチルフェニル) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - エタノール (190 mg、1 mmol) の溶液に添加した。混合物を 20 分間撹拌し、2 - アミノ - 4, 6 - ジクロロ - ピリミジン (164 mg、1 mmol) を添加した後、反応混合物を 70 で 1 時間加熱した。冷却後、5 ml の水を添加し、酢酸エチル (20 ml) を用いて、生成物を抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒をロータリーエバポレータによって除去し、209 mg の 4 - クロロ - 6 - [1 - (4 - メチルフェニル) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - エトキシ] - ピリミジン - 2 - イルアミンを得た (収率 66%)。

30

【 0112 】

マイクロ波バイアルに、4 - クロロ - 2 - アミノ - 6 - [1 - (4 - メチルフェニル) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - エトキシ] - ピリミジン (33 mg、0.1 mmol)、4 - ボロノ - L - フェニルアラニン (31 mg、0.15 mmol)、1 ml のアセトニトリル、0.7 ml の水を投入した。炭酸ナトリウム水溶液 (0.3 ml、1 N) を上記溶液に添加し、その後 5 モルパーセントのジクロロビス (トリフェニルホスフィン) - パラジウム (II) を添加した。反応容器を封止し、マイクロ波で 150 に 5 分間加熱した。冷却後、反応混合物を蒸発乾固させた。残渣を 2.5 ml のメタノールに溶解した後、分取 LC によって精製して、14.6 mg の 2 - アミノ - 3 - (4 - { 2 - アミノ - 6 - [2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - (4 - メチルフェニル) - エトキシ] - ピリミジン - 4 - イル } - フェニル) - プロピオン酸を得た。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) 7.94 (d, J = 8.20 Hz, 2 H)、7.47 (d, J = 7.24 Hz, 4 H)、7.27 (d, J = 8.01 Hz, 2 H)、6.80 (s, 1 H)、6.75 (

40

50

m, 1H)、4.30 (t, 1H)、3.21~3.44 (m, 2H)、2.37 (s, 3H)。

【0113】

5.8. (2S)-2-アミノ-3-(4-(2-アミノ-6-(1-シクロヘキシル-2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリミジン-4-イル)フェニル)プロパン酸の合成

シクロヘキサンカルバルデヒド(0.9g、5mmol)を10mlの1,4-ジオキサン水溶液に溶解し、それに200mg(10mmol)のホウ化水素ナトリウムを添加した。反応を室温で終夜行った。反応の完了後、5mlの10% HCl 溶液を添加し、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。有機溶媒を蒸発させ、0.8gの1-シクロヘキシル-2,2,2-トリフルオロ-エタノールを得た(収率88%)。

10

【0114】

NaH(80mg、60%、3.0mmol)を、10mlの無水THF中における1-シクロヘキシル-2,2,2-トリフルオロ-エタノール(182mg、1mmol)の溶液に添加し、混合物を20分間攪拌して、2-アミノ-4,6-ジクロロ-ピリミジン(164mg、1mmol)を添加した後、反応混合物を70℃で1時間加熱した。冷却後、5mlの水を添加し、酢酸エチル(20ml)を用いて、生成物を抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒をロータリーエバポレータによって除去し、202mgの4-クロロ-6-[1-シクロヘキシル-2,2,2-トリフルオロ-エトキシ]-ピリミジン-2-イルアミンを得た(収率65%)。

20

【0115】

マイクロ波バイアル内で、4-クロロ-2-アミノ-6-[1-シクロヘキサン-2,2,2-トリフルオロ-エトキシ]-ピリミジン(33mg、0.1mmol)、4-ボロノ-L-フェニルアラニン(31mg、0.15mmol)及び1mlのアセトニトリル、0.7mlの水、0.3mlの炭酸ナトリウム水溶液(1M)を上記の溶液に添加し、その後5モルパーセントのジクロロピス(トリフェニルホスフィン)-パラジウム(II)を添加した。反応容器を封止し、マイクロ波で150℃に5分間加熱した。冷却後、反応混合物を蒸発乾固させ、残渣を2.5mlのメタノールに溶解し、生成物を分取LCによって精製して、4.9mgの2-アミノ-3-{4-[2-アミノ-6-(1-シクロヘキシル-2,2,2-トリフルオロ-エトキシ)-ピリミジン-4-イル]}-フェニル)-プロピオン酸を得た。¹H NMR(300MHz, CD₃Cl) 7.95(d, J=8.39Hz, 2H)、7.49(d, J=8.39Hz, 2H)、6.72(s, 1H)、5.90(m, 1H)、4.33(t, 1H)、3.21~3.44(m, 2H)、1.73~2.00(m, 6H)、1.23~1.39(m, 5H)。

30

【0116】

5.9. (S)-2-アミノ-3-(4-(6-(2-フルオロフェノキシ)ピリミジン-4-イル)フェニル)プロパン酸の合成

NaH(80mg、60%、3.0mmol)を、10mlの無水THF中における2-フルオロフェノール(112mg、1mmol)の溶液に添加し、混合物を20分間攪拌して、4,6-ジクロロ-ピリミジン(149mg、1mmol)を添加した後、反応混合物を70℃で1時間加熱した。冷却後、5mlの水を添加し、酢酸エチル(20ml)を用いて、生成物を抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒をロータリーエバポレータによって除去し、146mgの4-クロロ-6-(2-フルオロフェノキシ)-ピリミジンを得た(収率65%)。

40

【0117】

マイクロ波バイアル(2ml容)に、4-クロロ-6-[2-フルオロフェノキシ]-ピリミジン(33mg、0.1mmol)、4-ボロノ-L-フェニルアラニン(31mg、0.15mmol)、及び1mlのアセトニトリル、0.7mlの水を投入し、0.3mlの炭酸ナトリウム水溶液(1M)を上記溶液に添加し、その後5モル%のジクロロ

50

ビス(トリフェニルホスフィン) - パラジウム (I I) を添加した。反応容器を封止し、マイクロ波によって 150 に 5 分間加熱した。冷却後、反応混合物を蒸発乾固させ、残渣を 2.5 ml のメタノールに溶解し、生成物を分取 LC で精製して、4.9 mg の 2 - アミノ - 3 - { 4 - [2 - アミノ - 6 - (1 - 2 - フルオロフェニル - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシ) - ピリミジン - 4 - イル } - フェニル) - プロピオン酸を得た。¹H NMR (400 MHz , CD₃OD) 8.74 (s , 1 H)、8.17 (d , J = 8.06 Hz , 2 H)、7.63 (s , 1 H)、7.50 (d , J = 8.06 Hz , 2 H)、7.30 (m , 5 H)、4.33 (m , 1 H)、3.34 (m , 1 H)。

【 0 1 1 8 】

5.10. (2 S) - 2 - アミノ - 3 - (4 - (4 - (3 - (4 - クロロフェニル) ピペリジン - 1 - イル) - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - イル) フェニル) プロパン酸の合成

3 - (4 - クロロフェニル) ピペリジン (232 mg , 1 mmol) を、0 で 10 ml の THF 中における 2 , 4 - ジクロロトリアジン (149.97 mg , 1 mmol) 及び 300 mg のジソプロピルエチルアミンの溶液に添加した。形成された混合物を室温まで加温し、1 時間攪拌した。生成物を酢酸エチル (3 × 20 ml) で抽出した。有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。有機溶媒を蒸発させ、328 mg の 2 - クロロ - 4 - [3 - (4 - クロロフェニル) - ピペリジン - 1 - イル] - [1 , 3 , 5] トリアジンを得た。

【 0 1 1 9 】

マイクロ波バイアルに、2 - クロロ - 4 - [3 - (4 - クロロフェニル) - ピペリジン - 1 - イル] - [1 , 3 , 5] トリアジン (62 mg , 0.2 mmol)、4 - ボロノ - L - フェニルアラニン (60 mg , 0.3 mmol)、1 ml のアセトニトリル、及び 0.7 ml の水を投入した。炭酸ナトリウム水溶液 (0.6 ml , 1 M) を溶液に添加し、その後 5 モルパーセントのジクロロビス(トリフェニルホスフィン) - パラジウム (I I) を添加した。反応容器を封止し、マイクロ波で 150 に 5 分間加熱した。冷却後、反応混合物を蒸発乾固させた。残渣を 2.5 ml のメタノールに溶解した後、分取 LC によって精製して、5.1 mg の 2 - アミノ - 3 - (4 - { 4 - [3 - (4 - クロロフェニル) - ピペリジン - 1 - イル] - [1 , 3 , 5] トリアジン - 2 - イル } - フェニル) - プロピオン酸を得た。¹H NMR (400 MHz , CD₃Cl) 8.58 (d , 2 H)、8.05 (d , 2 H)、7.47 (m , 5 H)、4.96 (m , 1 H)、4.23 (m , 2 H)、3.21 ~ 3.44 (m , 4 H)、2.37 (m , 5 H)。

【 0 1 2 0 】

5.11. (2 S) - 2 - アミノ - 3 - (4 - (4 - アミノ - 6 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - フェニルエトキシ) - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - イル) フェニル) プロパン酸の合成

NaH (80 mg , 60% , 3.0 mmol) を、10 ml の無水 1 , 4 - ジオキサン中における 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - フェニル - エタノール (176 mg , 1 mmol) の溶液に添加した。混合物を 20 分間攪拌した後、30 ml の 1 , 4 - ジオキサン中における 2 - アミノ - 4 , 6 - ジクロロ - トリアジン (164 mg , 1 mmol) の溶液に 0 で 1 時間かけて添加した。それから、反応混合物を室温まで加温した。反応の完了後、5 ml の水を添加し、酢酸エチル (20 ml) を用いて、生成物を抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒をロータリーエバポレータによって除去し、198 mg の 4 - クロロ - 6 - [2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - フェニル - エトキシ] - [1 , 3 , 5] トリアジン - 2 - イルアミンを得た (収率 65%)。

【 0 1 2 1 】

マイクロ波バイアルに、4 - クロロ - 6 - [2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - フェニル - エトキシ] - [1 , 3 , 5] トリアジン - 2 - イルアミン (33 mg , 0.1 mmol)、4 - ボロノ - L - フェニルアラニン (31 mg , 0.15 mmol)、1 ml のアセトニトリル、及び 0.7 ml の水を投入した。炭酸ナトリウム水溶液 (0.3 ml , 1 M

10

20

30

40

50

を上記溶液に添加し、その後5モルパーセントのジクロロビス(トリフェニルホスフィン)-パラジウム(II)を添加した。反応容器を封止し、マイクロ波によって150に5分間加熱した。冷却後、反応混合物を蒸発乾固させた。残渣を2.5mlのメタノールに溶解した後、分取LCで精製して、3.2mgの2-アミノ-3-{4-[4-アミノ-6-(1-フェニル-2,2,2-トリフルオロ-エトキシ)]-[1,3,5]トリアジン-2-イル]-フェニル}-プロピオン酸を得た。¹H NMR(300MHz, CD₃OD) 8.22(d, J=8.20Hz, 2H)、7.52(m, 2H)、7.33(m, 5H)、6.62(m, 1H)、4.19(t, 1H)、3.1~3.33(m, 2H)。

【0122】

5.12. (S)-2-アミノ-3-(5-(4-アミノ-6-(R)-1-(ナフタレン-2-イル)エチルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イル)ピリジン-2-イル)プロパン酸の合成

マイクロ波バイアルに、6-クロロ-N-[1-ナフタレン-2-イル-エチル]-[1,3,5]トリアジン-2,4-ジアミン(30mg、0.1mmol)、2-boc保護アミノ-3-{5-[4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル]-ピリジン-2-イル}-プロピオン酸(50mg、0.15mmol)、1mlのアセトニトリル、及び0.7mlの水を投入した。炭酸ナトリウム水溶液(0.3ml、1N)を溶液に添加し、その後5モルパーセントのジクロロビス(トリフェニルホスフィン)-パラジウム(II)を添加した。反応容器を封止し、マイクロ波によって150に5分間加熱した。冷却後、反応混合物を蒸発乾固させた。残渣を2.5mlのメタノールに溶解した後、分取LCによって精製して、7mgのboc保護2-アミノ-3-{5-[4-アミノ-6-(1-ナフタレン-2-イル-エチルアミノ)-[1,3,5]トリアジン-2-イル]-ピリジン-2-イル}プロピオン酸を得た。

【0123】

上記の生成物(7.0mg)を0.1mlの10%TFA/DCM溶液に2時間かけて溶解し、1.1mgの2-アミノ-3-{3-[4-アミノ-6-(1-ナフタレン-2-イル-エチルアミノ)-[1,3,5]トリアジン-2-イル]-ピリジン-2-イル}プロピオン酸を得た。¹H NMR(300MHz, CD₃Cl) 9.35(d, 1H)、8.57(m, 1H)、7.85(m, 4H)、7.45(m, 4H)、6.94(s, 1H)、5.58(m, 1H)、4.72(m, 2H)、4.44(m, 1H)、1.42(d, 3H)。

【0124】

5.13. (S)-2-アミノ-3-(3-(4-アミノ-6-(R)-1-(ナフタレン-2-イル)エチルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン酸の合成

6-クロロ-N-[1-ナフタレン-2-イル-エチル]-[1,3,5]トリアジン-2,4-ジアミン(30mg、0.1mmol)、2-boc保護アミノ-3-{3-[4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル]-ピラゾール-1-イル}-プロピオン酸(50mg、0.15mmol)、1mlのアセトニトリル、及び0.7mlの水、炭酸ナトリウム水溶液(0.3ml、1N)をマイクロ波バイアルに添加し、その後5モルパーセントのジクロロビス(トリフェニルホスフィン)-パラジウム(II)を添加した。反応容器を封止し、マイクロ波で150に5分間加熱した。冷却後、反応混合物を蒸発乾固させ、残渣を2.5mlのメタノールに溶解した後、分取LCで精製して、6.8mgのboc保護2-アミノ-3-{3-[4-アミノ-6-(1-ナフタレン-2-イル-エチルアミノ)-[1,3,5]トリアジン-2-イル]-ピラゾール-1-イル}プロピオン酸を得た。

【0125】

上記の生成物(6.8mg)を0.1mlの10%TFA/DCM溶液中で2時間攪拌し、3mgの2-アミノ-3-{3-[4-アミノ-6-(1-ナフタレン-2-イル-

10

20

30

40

50

エチルアミノ) - [1, 3, 5] トリアジン - 2 - イル] - ピラゾール - 1 - イル } プロピオン酸を得た。¹H NMR (300 MHz, CD₃Cl) 8.52 (s, 1 H)、8.21 (s, 1 H)、7.74 (m, 4 H)、7.36 (m, 3 H)、5.35 (m, 1 H)、4.72 (m, 2 H)、4.44 (m, 1 H)、1.55 (d, 3 H)。

【 0 1 2 6 】

5.14. (S) - 2 - アミノ - 3 - (4' - (3 - (シクロペンチルオキシ) - 4 - メトキシベンジルアミノ) ビフェニル - 4 - イル) プロパン酸の合成

トリアセトキシ (triacetoxy) ホウ化水素ナトリウム (470 mg、2.21 mmol) を、10 ml の 1, 2 - ジクロロエタン (DCE) 中における 4 - プロモ - フェニルアミン (252 mg、1.47 mmol) 及び 3 - シクロペンチルオキシ - 4 - メトキシ - ベンズアルデヒド (324 mg、1.47 mmol) の溶液に添加し、0.5 ml の HOAc を添加した。混合物を室温で終夜攪拌した後、15 ml の DCE を添加した。有機相を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒をロータリーエボレータによって除去し、656 mg の粗 (4 - プロモ - フェニル) - (3 - シクロペンチルオキシ - 4 - メトキシ - ベンジル) - アミンを得た。それを更なる精製を行うことなく次の工程に使用した。

【 0 1 2 7 】

マイクロ波用の Emrys プロセスバイアル (2 ml ~ 5 ml 容) に、(4 - プロモ - フェニル) - (3 - シクロペンチルオキシ - 4 - メトキシ - ベンジル) - アミン (84 mg、0.22 mmol)、4 - ボロノ - L - フェニルアラニン (46 mg、0.22 mmol)、及び 2 ml のアセトニトリルを投入した。炭酸ナトリウム水溶液 (2 ml、1 M) を上記溶液に添加し、その後 5 モルパーセントのジクロロビス - (トリフェニルホスフィン) - パラジウム (II) を添加した。反応容器を封止し、マイクロ波によって 150

に 5 分間加熱した。冷却後、反応混合物を蒸発乾固させた。残渣を 2.5 ml のメタノールに溶解し、分取 LC で精製して、5 mg の 2 - アミノ - 3 - [4' - (3 - シクロペンチルオキシ - 4 - メトキシ - ベンジルアミノ) - ビフェニル - 4 - イル] - プロピオン酸を得た (収率 5%)。¹H - NMR (400 MHz, DMSO - d₆) : 1.46 (m, 2 H)、1.62 (m, 4 H)、3.01 (m, 2 H)、3.64 (s, 3 H)、4.14 (s, 3 H)、4.66 (m, 1 H)、6.61 (d, 2 H)、6.81 (s, 2 H)、6.88 (s, 1 H)、7.18 (d, 2 H)、7.31 (d, 2 H)、7.44 (d, 2 H)、7.60 (m, 1 H)、8.19 (s, 3 H)。

【 0 1 2 8 】

5.15. (S) - 2 - アミノ - 3 - (4 - (6 - (3 - (シクロペンチルオキシ) - 4 - メトキシベンジルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) フェニル) プロパン酸の合成

トリアセトキシホウ化水素ナトリウム (985 mg、4.65 mmol) を、25 ml の DCE 中における 6 - クロロ - ピリミジン - 4 - イルアミン (200 mg、1.55 mmol) 及び 3 - シクロペンチルオキシ - 4 - メトキシ - ベンズアルデヒド (682 mg、3.1 mmol) の溶液に添加した。1 ml の HOAc を添加し、混合物を 50 で終夜攪拌した後、25 ml の DCE を添加した。有機相を水で洗浄し、生成物をカラム (シリカゲル、ヘキサン : EtOAc 5 : 1) で精製して、64 mg の (6 - クロロ - ピリミジン - 4 - イル) - (3 - シクロペンチルオキシ - 4 - メトキシ - ベンジル) - アミンを得た (収率 12%)。

【 0 1 2 9 】

マイクロ波用の Emrys プロセスバイアル (2 ml ~ 5 ml 容) に、(6 - クロロ - ピリミジン - 4 - イル) - (3 - シクロペンチルオキシ - 4 - メトキシ - ベンジル) - アミン (64 mg、0.19 mmol)、4 - ボロノ - L - フェニルアラニン (40 mg、0.19 mmol)、及び 2 ml のアセトニトリルを投入した。炭酸ナトリウム水溶液 (2 ml、1 M) を上記溶液に添加し、その後 5 モルパーセントのジクロロビス - (トリフェニルホスフィン) - パラジウム (II) を添加した。反応容器を封止し、マイクロ波で 150 に 5 分間加熱した。冷却後、反応混合物を蒸発乾固させた。残渣を 2.5 ml の

メタノールに溶解し、分取LCで精製して、5.3 mgの2-アミノ-3-{4-[6-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-ベンジルアミノ)-ピリミジン-4-イル]-フェニル}-プロピオン酸を得た(収率6%)。¹H-NMR(400 MHz, DMSO-d₆): 1.46(m, 2H)、1.62(m, 4H)、3.01(m, 2H)、3.08(m, 2H)、3.65(s, 3H)、4.20(m, 1H)、4.46(d, 2H)、4.68(m, 1H)、6.82(t, 2H)、6.87(d, 2H)、7.40(d, 2H)、7.90(s, 2H)、8.25(s, 2H)、8.6(s, 1H)。

【0130】

5.16. (S)-2-アミノ-3-(4-(6-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシベンジルアミノ)ピラジン-2-イル)フェニル)プロパン酸の合成

トリアセトキシホウ化水素ナトリウム(1315 mg、6.2 mmol)を、50 mlのDCE中における6-クロロ-ピラジン-2-イル-アミン(400 mg、3.10 mmol)及び3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-ベンズアルデヒド(818 mg、3.7 mmol)の溶液に添加し、1 mlのHOAcを添加して、混合物を50 で終夜撹拌した後、更に50 mlのDCEを添加した。有機相を水で洗浄し、生成物をカラム(シリカゲル、ヘキサン:EtOAc 6:1)で精製して、50 mgの(6-クロロ-ピラジン-2-イル)-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-ベンジル)-アミンを得た(収率10%)。

【0131】

マイクロ波用のEmrysプロセスバイアル(2 ml~5 ml容)に、(6-クロロ-ピラジン-2-イル)-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-ベンジル)-アミン(50 mg、0.15 mmol)、4-ボロノ-L-フェニルアラニン(31 mg、0.15 mmol)、及び2 mlのアセトニトリルを投入した。炭酸ナトリウム水溶液(2 ml、1 M)を溶液に添加し、その後5モルパーセントのジクロロビス(トリフェニルホスフィン)-パラジウム(II)を添加した。反応容器を封止し、マイクロ波によって150 に5分間加熱した。冷却後、反応混合物を蒸発乾固させた。残渣を2.5 mlのメタノールに溶解し、生成物を分取LCで精製して、5.5 mgの2-アミノ-3-{4-[6-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-ベンジルアミノ)-ピラジン-2-イル]-フェニル}-プロピオン酸を得た(収率6%)。¹H-NMR(400 MHz, DMSO-d₆): 1.46(m, 2H)、1.62(m, 4H)、3.01(m, 2H)、3.08(m, 2H)、3.65(s, 3H)、4.0(m, 1H)、4.45(d, 2H)、4.65(m, 1H)、6.90(s, 2H)、6.95(s, 1H)、7.32(d, 2H)、7.60(t, 1H)、7.90(s, 1H)、7.95(d, 2H)、8.25(s, 1H)。

【0132】

5.17. (S)-2-アミノ-3-(4-(5-(4'-メチルピフェニル-2-イル)メチルアミノ)ピラジン-2-イル)フェニル)プロパン酸の合成

トリアセトキシホウ化水素ナトリウム(215 mg、1.02 mmol)を、5 mlのDCE中における4'-メチル-ピフェニル-2-カルバルデヒド及び5-プロモ-ピラジン-2-イルアミンの溶液に添加し、0.1 mlのHOAcを添加し、混合物を室温で終夜撹拌した後、5 mlのDCEを添加した。有機相を水で洗浄し、カラム(シリカゲル、ヘキサン:EtOAc 6:1)で精製して、100 mgの(5-プロモ-ピラジン-2-イル)-(4'-メチル-ピフェニル-2-イルメチル)-アミンを得た(収率55%)。

【0133】

マイクロ波用のEmrysプロセスバイアル(2 ml~5 ml容)に、(5-プロモ-ピラジン-2-イル)-(4'-メチル-ピフェニル-2-イルメチル)-アミン(25 mg、0.071 mmol)、4-ボロノ-L-フェニルアラニン(22 mg、0.11 mmol)、及び1 mlのアセトニトリルを投入した。炭酸ナトリウム水溶液(1 ml、

10

20

30

40

50

1 M) を溶液に添加し、その後 5 モルパーセントのジクロロビス(トリフェニルホスフィン) - パラジウム (I I) を添加した。反応容器を封止し、マイクロ波によって 150 に 5 分間加熱した。冷却後、反応混合物を蒸発乾固させた。残渣を 2.5 ml のメタノールに溶解し、生成物を分取 LC で精製して、19 mg の 2 - アミノ - 3 - { 4 - [6 - (3 - シクロペンチルオキシ - 4 - メトキシ - ベンジルアミノ) - ピラジン - 2 - イル] - フェニル } - プロピオン酸を得た (収率 63%)。¹H - NMR (400 MHz, CD₃OD) : 2.22 (s, 3H)、3.09 (m, 1H)、3.25 (m, 1H)、4.18 (t, 1H)、4.40 (s, 2H)、7.07 (d, 2H)、7.14 (m, 3H)、7.24 (m, 4H)、7.36 (m, 1H)、7.72 (d, 2H)、7.84 (s, 1H)、8.20 (d, 1H)。

【0134】

5.18. (2S) - 2 - アミノ - 3 - (4 - (6 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - フェニルエトキシ) - ピリミジン - 4 - イル) フェニル) プロパン酸の合成

NaH (60%、120 mg、3.0 mmol) を、5 ml の THF 中における 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - フェニル - エタノール (350 mg、2.03 mmol) の溶液に添加した。混合物を室温で 20 分間攪拌した。4, 6 - ジクロロ - ピリミジン (300 mg、2.03 mmol) を添加した後、反応混合物を 70 で 1 時間加熱した。冷却後、THF を蒸発させ、残渣を得て、これを 15 ml の EtOAc に溶解した後、水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒をロータリーエバポレータによって除去し、550 mg の 4 - クロロ - 6 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - フェニル - エトキシ) - ピリミジンを得た (収率 95%)。

【0135】

マイクロ波用の Emrys プロセスバイアル (2 ml ~ 5 ml 容) に、4 - クロロ - 6 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - フェニル - エトキシ) - ピリミジン (30 mg、0.11 mmol)、4 - ボロノ - L - フェニルアラニン (32 mg、0.16 mmol)、1 ml のアセトニトリル、及び 0.6 ml の水を投入した。炭酸ナトリウム水溶液 (0.42 ml、1 M) を上記溶液に添加し、その後 10 モルパーセントの POPd₂ (ジ - μ - クロロジクロロビス (ジ - tert - ブチルホスフィニト - P) ジパラジウム酸二水素) を添加した。反応容器を封止し、マイクロ波によって 120 に 30 分間加熱した。冷却後、反応混合物を蒸発乾固させた。残渣を 2.5 ml のメタノールに溶解し、生成物を分取 LC で精製して、4.8 mg の 2 - アミノ - 3 - { 4 - [6 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - フェニル - エトキシ) - ピリミジン - 4 - イル] - フェニル } - プロピオン酸を得た (収率 11%)。¹H - NMR (400 MHz, CD₃OD) : 3.20 (m, 1H)、3.40 (m, 1H)、4.25 (t, 1H)、6.82 (dd, 1H)、7.43 (m, 5H)、7.57 (s, 1H)、7.60 (m, 2H)、8.10 (d, 2H)、8.75 (s, 1H)。

【0136】

5.19. (2S) - 2 - アミノ - 3 - (4 - (6 - (1 - (3, 4 - ジフルオロフェニル) - 2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) ピリミジン - 4 - イル) フェニル) プロパン酸の合成

THF 中におけるフッ化テトラブチルアンモニウム (TBAF、0.1 ml、1 M) を、0 で 10 ml の THF 中における 3, 4 - ジフルオロ - ベンズアルデヒド (1.42 g、10 mmol) 及び (トリフルオロメチル) トリメチルシラン (1.70 g、12 mmol) の溶液に添加した。混合物を室温まで加温し、4 時間攪拌した。反応混合物を 12 ml の 1 M HCl で処理し、終夜攪拌した。生成物をジクロロメタン (3 × 20 ml) で抽出し、有機層を組み合わせ、シリカゲルパッドに通した。有機溶媒を蒸発させて、1.9 g の 1 - (3, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - エタノールを得た (収率 90%)。

【0137】

NaH (80 mg、60%、3.0 mmol) を、5 ml の THF 中における 1 - (3

10

20

30

40

50

, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - エタノール (212 mg、1 mmol) の溶液に添加し、混合物を 20 分間室温で撹拌した。4, 6 - ジクロロ - ピリミジン (149 mg、1 mmol) を添加した後、反応混合物を 70 °C で 1 時間加熱した。冷却後、THF を蒸発させた。残渣を 15 ml の EtOAc に溶解した後、水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒をロータリーエバポレータによって除去し、230 mg の 4 - クロロ - 6 - [1 - (3, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - エトキシ] - ピリミジンを得た (収率 70%)。

【0138】

マイクロ波用の Emrys プロセスバイアル (2 ml ~ 5 ml 容) に、4 - クロロ - 6 - [1 - (3, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - エトキシ] - ピリミジン (33 mg、0.1 mmol)、4 - ボロノ - L - フェニルアラニン (31 mg、0.15 mmol)、1 ml のアセトニトリル、及び 0.7 ml の水を投入した。炭酸ナトリウム水溶液 (0.3 ml、1 M) を上記溶液に添加し、その後 5 モル % のジクロロピス (トリフェニルホスフィン) - パラジウム (II) を添加した。反応容器を封止し、マイクロ波によって 150 °C に 5 分間加熱した。冷却後、反応混合物を蒸発乾固させた。残渣を 2.5 ml のメタノールに溶解した後、分取 LC によって精製して、10 mg の 2 - アミノ - 3 - (4 - {6 - [1 - (3, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - エトキシ] - ピリミジン - 4 - イル} - フェニル) - プロピオン酸を得た (収率 21%)。¹H - NMR (400 MHz, CD₃OD): 3.11 (m, 1H)、3.27 (m, 1H)、4.19 (dd, 1H)、6.78 (q, 1H)、7.26 (m, 2H)、7.35 (d, 3H)、7.49 (m, 2H)、8.02 (d, 2H)、8.66 (s, 1H)。

10

20

【0139】

5.20. (S) - 2 - アミノ - 3 - (4 - (5 - (3 - (シクロペンチルオキシ) - 4 - メトキシベンジルアミノ) - ピラジン - 2 - イル)フェニル)プロパン酸の合成
ジクロロメタン (10 ml) 中における 3 - シクロペンチルオキシ - 4 - メトキシ - ベンズアルデヒド (417 mg、1.895 mmol) と、2 - アミノ - 5 - プロモピラジン (300 mg、1.724 mmol) と、トリアセトキシホウ化水素ナトリウム (1.5 当量) と、氷酢酸 (3 当量) との混合物を室温で終夜撹拌した。それから、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。有機層を MgSO₄ で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮し、粗生成物を得て、それを ISCO (SiO₂ フラッシュカラムクロマトグラフィ) (ヘキサン / 酢酸エチル = 100 / 0 から 3 / 2 へ) によって精製して、約 400 mg の 6 - プロモ - ピラジン - 2 - イル) - (3 - シクロペンチルオキシ - 4 - メトキシ - ベンジル) - アミンを得た (収率: 61%)。

30

【0140】

5 ml 容のマイクロ波バイアルに、上記の 6 - プロモ - ピラジン - 2 - イル) - (3 - シクロペンチルオキシ - 4 - メトキシ - ベンジル) - アミン (50 mg、0.132 mmol)、4 - ボロノ - L - フェニルアラニン (30 mg、0.144 mmol)、Na₂CO₃ (31 mg、0.288 mmol)、アセトニトリル (2 ml)、及び水 (2 ml)、ジクロロピス (トリフェニルホスフィン) - パラジウム (5 mg、0.007 mmol) を添加した。バイアルに蓋をし、マイクロ波照射下 150 °C で 5 分間撹拌した。反応混合物を冷却し、シリジフィルターを通して濾過した後、YMC - Pack ODS 100 × 30 mm (内径) カラム (MeOH / H₂O / TFA 溶媒系) を用いる逆相分取 HPLC によって分離した。純度の高い画分を真空下で濃縮した。それから、生成物を 5 ml の水に懸濁し、凍結乾燥させて (frozen and lyophilized)、トリフルオロ塩として表題の化合物を得た (12 mg、20%)。¹H - NMR (CD₃OD) 8.41 (s, 1H)、7.99 (s, 1H)、7.83 (d, J = 9.0 Hz, 2H)、7.37 (d, J = 6.0 Hz, 2H)、6.90 ~ 6.95 (m, 3H)、4.78 (m, 1H)、4.50 (s, 2H)、4.22 ~ 4.26 (m, 1H)、3.79 (s, 3H)、3.12 ~ 3.39 (m, 2H)、1.80 ~ 1.81 (m, 6H)、1.60 (m, 2H)

40

50

)。M + 1 = 463。

【0141】

5.21. (S)-2-アミノ-3-(4-(5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシベンジル)-(メチル)アミノ)ピラジン-2-イル)フェニル)プロパン酸の合成

アセトニトリル(10ml)中における(6-プロモ-ピラジン-2-イル)-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-ベンジル)-アミン(70mg、0.185mmol)の溶液に、ホルムアルデヒド(18.5mmol)及びシアノホウ化水素ナトリウム(17mg、0.278mmol)を添加した。それから、濃HCl水溶液をpHが約2になるまで滴加した。混合物を室温で約6時間攪拌した。それから、それを酢酸エチルで希釈し、水(3×5ml)で洗浄して、MgSO₄で乾燥させた。溶媒を真空によって除去し、70mgの粗生成物5-(プロモ-ピラジン-2-イル)-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-ベンジル)-メチル-アミンを得て(粗収率95%)、それを更なる精製を行うことなく次の工程に使用した。

【0142】

5-(プロモ-ピラジン-2-イル)-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-ベンジル)-メチル-アミン(37mg、0.094mmol)を上記のように鈴木カップリング反応にかけ、6mgの表題の化合物を得た(収率:13%)。¹H NMR(CD₃OD) 8.59(s, 1H)、8.12(s, 1H)、7.85(d, 2H)、7.39(d, 2H)、6.81~6.91(m, 3H)、4.72(m, 1H)、4.30(m, 1H)、3.79(s, 3H)、3.20~3.40(m, 2H)、3.18(s, 3H)、3.79(s, 3H)、1.80(m, 6H)、1.58(m, 2H)。M + 1 = 477。

【0143】

5.22. (S)-2-アミノ-3-(4-(5-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチルアミノ)ピラジン-2-イル)フェニル)プロパン酸の合成

無水メタノール(3ml)中における1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド(142mg、1.145mmol)と、2-アミノ-5-プロモピラジン(200mg、1.149mmol)と、ボラントリメチルアミン錯体(126mg、1.73mmol)と、氷酢酸(137mg、2.29mmol)との混合物を室温で終夜攪拌した。それから、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄して、MgSO₄で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮し、粗生成物として、300mgの(5-プロモ-ピラジン-2-イル)-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アミンを得て、それを更なる精製を行うことなく次の工程の反応に使用した(粗収率:93%)。

【0144】

(5-プロモ-ピラジン-2-イル)-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アミン(40mg、0.142mmol)を上記のように鈴木カップリング反応に用い、19mgの表題の化合物を得た(収率:36.5%)。¹H NMR(CD₃OD) 8.48(s, 1H)、8.05(s, 1H)、7.87(d, 2H)、7.39(d, 2H)、6.10(s, 1H)、4.81(s, 2H)、4.30(m, 1H)、3.83(s, 3H)、3.11~3.38(m, 2H)、2.10(s, 3H)。M + 1 = 367。

【0145】

5.23. (S)-2-アミノ-3-(4-(4-アミノ-6-((S)-1-(ナフタレン-2-イル)エチルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イルオキシ)フェニル)プロパン酸の合成

250ml容のフラスコに、R-(+)-1-(2-ナフチル)エチルアミン(400mg、2.424mmol)、2-アミノ-4,6-ジクロロトリアジン(373mg、2.181mmol)、無水1,4-ジオキサソ(40ml)、及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン(1ml、5.732mmol)を添加し、約4時間穏やかに加熱還流

10

20

30

40

50

させた。二置換生成物の形成を避けるために、反応を注意深くモニタリングした（反応が長ければ長いほど、より多くの二置換生成物が形成されることが観察された）。4時間後、反応混合物を冷却し、溶媒を減圧下で除去した。水を残渣に添加し、溶液を2分～3分超音波処理した。それから、溶媒を濾過し、水で洗浄して、乾燥させ、540mg（粗収率83%）の一塩化物、6-クロロ-N-(1-ナフタレン-2-イル-エチル)-[1,3,5]トリアジン-2,2-ジアミンを得て、それを更なる精製を行うことなく次の工程の反応に使用した。

【0146】

イソプロパノール（8ml）中における6-クロロ-N-(1-ナフタレン-2-イル-エチル)-[1,3,5]トリアジン-2,2-ジアミン（90mg、0.300mmol）と、2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-(4-ヒドロキシ-フェニル)-プロピオン酸tert-ブチルエステル（102mg、0.303mmol）と、炭酸カリウム（82mg、0.594mmol）との混合物を終夜還流させた。溶媒を減圧下で除去し、残渣を酢酸エチルに懸濁した。固体を濾過し、酢酸エチルで洗浄した。濾液を濃縮した後、メタノール/水（90:10）の混合物に再び溶解し、Sunfire C18 OBD 100×30mm（内径）カラム（MeOH/H₂O/TFA溶媒系）を用いる分取LCによって精製した。純度の高い画分を組み合わせ、濃縮し、50mgの純生成物、3-{4-[4-アミノ-6-(1-ナフタレン-2-イル-エチルアミノ)]-トリアジン-2-イルオキシ}-フェニル}2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-プロピオン酸tert-ブチルエステルを得た（収率28%）。

10

20

【0147】

上記の生成物（50mg、0.083mmol）をトリフルオロ酢酸/ジクロロメタン（8ml/2ml）に溶解し、室温で終夜撹拌した。溶媒を減圧下で除去した。それから、残渣をメタノール/水（90:10）の混合物に再び溶解し、Sunfire C18 OBD 100×30mm（内径）カラム（MeOH/H₂O/TFA溶媒系）を用いる分取LCによって精製した。純度の高い画分を組み合わせ、減圧下で濃縮し、約4mlを得て、それを凍結乾燥させて、TFA塩として4mgの表題の化合物を得た（収率11%）。¹H NMR（CD₃OD） 7.37~7.81（m, 8H）、7.19（m, 2H）、6.98（m, 1H）、5.37（m, 1H）、4.19（m, 1H）、3.17~3.38（m, 2H）、1.56（m, 3H）。M+1=445。

30

【0148】

5.24. (S)-2-アミノ-3-(4-(4-アミノ-6-(R)-1-(ピフェニル-2-イル)-2,2,2-トリフルオロエトキシ)-1,3,5-トリアジン-2-イル)フェニル)プロパン酸の合成

THF（8ml）中における1-ピフェニル-2-イル-2,2,2-トリフルオロエタノン（300mg、1.2mmol）と、ボラテトラヒドロフラン錯体（1.2ml、THF溶液（1M）、1.2mmol）と、S-2-メチル-CBS-オキサザポロリジン（0.24ml、トルエン溶液（1M）、0.24mmol）との混合物を室温で終夜撹拌した。数滴の濃HClを添加し、混合物を30分間撹拌した。生成物をSiO₂クロマトグラフィ（ヘキサン/酢酸エチル=100/0から3/1へ）によって精製して、290mgの1-ピフェニル-2-イル-2,2,2-トリフルオロエタノールを得た（収率96%）。

40

【0149】

上記のアルコール（290mg、1.151mmol）を無水THF（10ml）に溶解した。水素化ナトリウム（55mg、1.375mmol）を一度に全て添加し、混合物を室温で30分間撹拌した。それから、溶液をTHF（20ml）中における2-アミノ-4,6-ジクロロ-トリアジン（190mg、1.152mmol）の懸濁液が入ったフラスコに移した。混合物を室温で終夜撹拌した。水を添加した後、混合物を酢酸エチルで希釈した。有機層を水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させた後、濃縮して、400mgの粗生成物2-アミノ-4-(1-ピフェニル-2-イル-2,2,2-トリフルオロ-

50

エトキシ - 6 - クロロ - トリアジンを得た。

【0150】

2 - アミノ - 4 - (1 - ビフェニル - 2 - イル - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシ - 6 - クロロ - トリアジン (40 mg、0.105 mmol) を、上記と同じ鈴木カップリング反応にかけ、5 mg の表題の化合物を得た (収率 : 9.4%)。¹H NMR (CD₃OD) 8.18 (d , 2 H)、7.86 (m , 1 H)、7.40 ~ 7.52 (m , 9 H)、7.32 (m , 1 H)、7.07 (m , 1 H)、4.32 (m , 1 H)、3.22 ~ 3.41 (m , 2 H)。M + 1 = 510。

【0151】

5.25. (2 S) - 2 - アミノ - 3 - (4 - (4 - アミノ - 6 - (1 - (6 , 8 - ジフルオロナフタレン - 2 - イル) エチルアミノ) - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - イル) フェニル) プロパン酸の合成

三つ口フラスコ内に、ヨウ化銅 (CuI) (299 mg、1.515 mmol) 及び塩化リチウム (LiCl) (145 mg、3.452 mmol) を窒素下で無水 THF (60 ml) に添加した。淡黄色の溶液が得られるまで、混合物を室温で撹拌した。0 に冷却後、メチルビニルケトン及びクロロトリメチルシランを添加し、橙色が観察されるまで混合物を撹拌した (約 20 分)。約 - 40 に冷却後、THF (0.5 M) 中における 3 , 5 - ジフルオロフェニルマグネシウム臭化物 (27.65 ml、13.8 mmol) の溶液をゆっくり添加した。反応混合物を約 - 40 で 0.5 時間撹拌した後、冷浴を取り外し、温度を室温までゆっくりと上昇させた。溶媒を蒸発させ、残渣をヘキサン (4 × 20 ml) で抽出した。回収した抽出物を 10% 冷 NaHCO₃ 水溶液で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させた。溶媒を減圧下で蒸発させ、3 , 5 - ジフルオロフェニル - 1 - トリメチルシリルオキシアルケンを得て (2.03 g、7.929 mmol、粗収率 57%)、それを更なる精製を行うことなく後続の反応に使用した。

【0152】

炭酸カルシウム粉末 (3.806 g、38.06 mmol) 及びエチルビニルエーテル (2.184 g、30.329 mmol) をメタノール (40 ml) 中における硝酸セリウムアンモニウム (10.430 g、19.033 mmol) の溶液に窒素雰囲気下で添加した。得られた懸濁液に、エチルビニル (6 ml、4.518 g、62.75 mmol) 中における上記で生成された 3 , 5 - ジフルオロフェニル - 1 - トリメチルシリルオキシアルケン (2.03 g、7.929 mmol) の溶液を激しく撹拌しながら滴加し、混合物を室温で終夜撹拌した。セライト層を通して固体を濾過し、濾液を最初の容量の 4 分の 1 まで濃縮した。得られた濃い混合物を、1 : 1 (v / v) のジエチルエーテル - 10% NaHCO₃ 水溶液に激しく撹拌しながらゆっくり注いだ。析出物を濾別し、エーテル溶液を分離し、溶媒を減圧下で蒸発させ、透明な液体を得た。メタノール (4 ml) 中における得られた液体 (非環状酢酸と環状酢酸との混合物) の溶液を 80% 硫酸水溶液中におけるジクロロジシアノベンゾキノ (1.77 g、7.797 mmol) の懸濁液に 0 で滴加した。添加完了後、氷浴を取り外し、撹拌を 30 分間続けた。混合物を氷水に注ぎ、得られた茶色の析出物を濾過し、アセトンに溶解した。シリカゲルを添加し、プラグを作製して、粗生成物をクロマトグラフィ (ヘキサン / 酢酸エチル = 100 / 0 から 3 / 1 へ) によって精製して、明黄色の固体として 760 mg の 1 - (5 , 7 - ジフルオロ - ナフタレン - 2 - イル) - エタノンを得た (2 工程で収率 48%)。

【0153】

上記のケトン (760 mg、3.689 mmol) をメタノール (40 ml) に溶解した。それから、酢酸アンモニウム (2.841 g、36.896 mmol)、シアノホウ化水素ナトリウム (232 mg、3.389 mmol)、及び分子篩 (3、7.6 g) を添加した。混合物を室温で 2 日間撹拌した。固体を濾過し、濾液を濃縮した。残渣を水に溶解し、pH が約 2 になるまで濃 HCl 水溶液を滴加した。それから、混合物を酢酸エチルで抽出し、最終生成物ではない (unfinished) ケトン及び他の副生成物を除去した。水層を水酸化ナトリウム水溶液 (1 M) で pH を約 10 まで塩基性化し、ジクロロメタン

10

20

30

40

50

で抽出して、有機層を組み合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮して、290 mgの1-(5,7-ジフルオロ-ナフタレン-2-イル)-エチルアミンを得た(収率38%)。

【0154】

新たに生成されたアミン(290 mg、1.401 mmol)を無水1,4-ジオキサン(60 ml)中における2-アミノ-4,6-ジクロロトリアジン(277 mg、1.678 mmol)の懸濁液に直接添加した後、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(1 ml、5.732 mmol)を添加した。混合物を約3時間穏やかに加熱還流させた。それから、反応混合物を冷却し、溶媒を減圧下で除去した。残渣に水を添加し、混合物を2分~3分超音波処理した。得られた固体を濾過し、水で洗浄して、乾燥させて、395 mg(粗収率60%)の6-クロロ-N-[1-(6,8-ジフルオロ-ナフタレン-2-イル-エチル)]-[1,3,5]トリアジン-2,4-ジアミンを得て、それを更なる精製を行うことなく直接次の工程の反応に使用した。

10

【0155】

上記の生成された一塩化物(48 mg、0.144 mmol)を上記と同じ鈴木カップリング反応にかけ、12 mgの表題の生成物を得た(収率:17.9%)。¹H NMR(CD₃OD) 8.14~8.22(m, 2H)、8.05(m, 1H)、7.92(m, 1H)、7.63(m, 1H)、7.32~7.51(m, 3H)、7.11(m, 1H)、5.48(m, 1H)、4.13(m, 1H)、3.13~3.41(m, 2H)、1.66(d, 3H)。M+1=465。

20

【0156】

5.26-(2S)-2-アミノ-3-(4-(4-アミノ-6-(2,2,2-トリフルオロ-1-(3'-メチルピフェニル-2-イル)エトキシ)-1,3,5-トリアジン-2-イル)フェニル)プロパン酸の合成

THF(3 ml)中における3'-メチル-1-ピフェニル-2-カルバルデヒド(500 mg、2.551 mmol)と、トリフルオロメチルトリメチルシラン(435 mg、3.061 mmol)との混合物に、0 でテトラブチルアンモニウムフッ化物(13 mg、0.05 mmol)を添加した。温度を室温まで加温した。混合物を室温で5時間攪拌した後、酢酸エチルで希釈し、水及びブラインで洗浄し、MgSO₄によって乾燥させた。溶媒を減圧下で除去し、粗生成物として、660 mg(粗収率97%)の2,2,2-トリフルオロ-1-(3'-メチル-ピフェニル-2-イル)-エタノールを得て、それを更なる精製を行うことなく次の工程に使用した。

30

【0157】

上記で生成されたアルコール(660 mg、2.481 mmol)を無水1,4-ジオキサン(10 ml)に溶解した。水素化ナトリウム(119 mg、鉢油中60%、2.975 mmol)を一度に全て添加し、混合物を室温で30分間攪拌した。溶液を1,4-ジオキサン(70 ml)中における2-アミノ-4,6-ジクロロトリアジン(491 mg、2.976 mmol)の懸濁液が入ったフラスコに移した。混合物を室温で6時間攪拌した。溶媒を除去し、残渣を酢酸エチルに懸濁して、それを水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させた後、濃縮して、所望の生成物2-アミノ-4-(1-(3'-メチル-ピフェニル-2-イル)-2,2,2-トリフルオロ-エトキシ)-6-クロロトリアジンを約57%、及び副生成物(二置換生成物)を約43%含有する790 mgの粗生成物を得た。粗生成物を更なる精製を行うことなく使用した。

40

【0158】

2-アミノ-4-(1-(3'-メチル-ピフェニル-2-イル)-2,2,2-トリフルオロ-エトキシ)-6-クロロトリアジン(98 mg、純度57%、0.142 mmol)を用いて、上記と同じ鈴木カップリング反応を行い、9 mgの表題の化合物を得た(収率:12.0%)。¹H NMR(CD₃OD) 8.09(m, 2H)、7.85(m, 1H)、7.50(m, 2H)、7.28~7.43(m, 5H)、7.17~7.26(m, 2H)、7.18(m, 1H)、3.85(m, 1H)、3.08~3.44

50

(m, 2H)、2.33 (s, 3H)。M+1 = 524。

【0159】

5.27. (S)-2-アミノ-3-(4-(5-(3,4-ジメトキシフェニルカルバモイル)-ピラジン-2-イル)フェニル)プロパン酸の合成

ジクロロメタン(20ml)中における3,4-ジメトキシフェニルアミン(0.306g、2mmol)と、トリエチルアミン(0.557ml、4mmol)との混合物に、0~5で5-クロロ-ピラジン-2-カルボニル塩化物(0.354g、2mmol)を添加した。混合物を室温で3時間攪拌した。混合物を塩化メチレン(20ml)で希釈し、飽和NaHCO₃(20ml)、ブライン(20ml)で洗浄し、乾燥させて(無水Na₂SO₄)、濃縮して、0.42gの粗5-クロロ-ピラジン-2-カルボン酸(3,4-ジメトキシ-フェニル)-アミドを得て、それを次の反応に直接使用した。

【0160】

5-クロロ-ピラジン-2-カルボン酸(3,4-ジメトキシ-フェニル)-アミド(0.18g、0.61mmol)、L-p-ボロノフェニルアラニン(0.146g、0.70mmol)、CH₃CN(2.5ml)、H₂O(2.5ml)、Na₂CO₃(0.129g、1.22mmol)をマイクロ波バイアル内で混ぜ合わせた。混合物を封止し、150で5分間維持した。混合物を濾過し、濃縮した。残渣をメタノール/水(1:1)に溶解し、溶媒系としてMeOH/H₂O/TFAを用いる分取HPLCによって精製して、TFA塩として2-アミノ-3-{4-[5-(3,4-ジメトキシ-フェニルカルバモイル)-ピラジン-2-イル]-フェニル}-プロピオン酸を得た(HPLC:方法A、保持時間=2.846分、LCMS M+1 423)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) 3.10~3.30(m, 2H)、3.72(d, 6H)、4.05(m, 1H)、7.42~7.62(m, 4H)、8.22(m, 3H)、9.30(m, 2H)。

【0161】

5.28. (S)-2-アミノ-3-(4-(2-アミノ-6-(4-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)-ピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)フェニル)プロパン酸の合成

2-アミノ-4,6-ジクロロピリミジン(0.164g、1mmol)、4-(2-トリフルオロメチル-フェニル)-ピペリジン塩酸塩(0.266g、1mmol)、及び炭酸セシウム(0.684g、2.1mmol)を、20ml容のマイクロ波バイアル内の1,4-ジオキサン(5ml)と、H₂O(5ml)との混合物に溶解した。混合物をマイクロ波反応器内、210で20分間攪拌した。溶媒を除去し、残渣をCH₂Cl₂(20ml)中における5%メタノールに溶解し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮して、粗中間体4-クロロ-6-[4-(2-トリフルオロメチル-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-ピリミジン-2-イルアミン(0.42g)を得て、それを以下の工程で直接使用した。

【0162】

粗中間体(0.42g)、L-p-ボロノ-フェニルアラニン(0.209g、1mmol)、炭酸ナトリウム(0.210g、2mmol)、及びジクロロビス(トリフェニルホスフィン)-パラジウム(II)(35mg、0.05mmol)を、10ml容のマイクロ波バイアル内のMeCN(2.5ml)と、H₂O(2.5ml)との混合物に溶解した。バイアルを封止し、マイクロ波反応器内、150で6分間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を濃縮した。残渣をMeOH及びH₂O(1:1)に溶解し、溶媒系としてMeOH/H₂O/TFAを用いる分取HPLCによって精製して、TFA塩として2-アミノ-3-(4-{4-(2-トリフルオロメチル-フェニル)-ピペリジン-1-イル}-ピリミジン-4-イル)-フェニル)-プロピオン酸を得た。HPLC:方法A、保持時間=3.203分。LCMS M+1 486。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) 1.80~2.20(m, 5H)、3.0~3.16(m, 2H)、3.22~3.42(m, 2H)、4.22(t, 1H)、4.42~4.54(m, 1H)

10

20

30

40

50

、5.22~5.34 (m, 1H)、6.80 (s, 1H)、7.40 (t, 1H)、7.50~7.60 (m, 4H)、7.68 (d, 1H)、7.82 (d, 2H)。

【0163】

5.29. (S)-2-アミノ-3-(4-(2-アミノ-6-((R)-1-(ナフタレン-2-イル)エチルアミノ)ピリミジン-4-イル)フェニル)プロパン酸の合成

2-アミノ-4,6-ジクロロピリミジン(0.164 g, 1 mmol)、(R)-(+)-1-(2-ナフチル)-エチルアミン(0.171 g, 1 mmol)、及び炭酸セシウム(0.358 g, 1.1 mmol)を、20 ml容のマイクロ波バイアル内の1,4-ジオキサン(4 ml)と、H₂O(4 ml)との混合物に溶解した。バイアルを封止し、マイクロ波反応器内、210 で20分間攪拌した。溶媒を除去し、残渣をCH₂Cl₂(50 ml)に溶解し、水(20 ml)、ブライン(20 ml)で洗浄して、乾燥させ(Na₂SO₄)、濃縮して、粗中間体6-クロロ-N-4-(ナフタレン-2-イル-エチル)-ピリミジン-2,4-ジアミン(0.270 g)を得て、それを以下の工程で直接使用した。

10

【0164】

粗中間体(0.27 g)、L-p-ボロノ-フェニルアラニン(0.210 g, 1 mmol)、炭酸ナトリウム(0.210 g, 2 mmol)、及びジクロロビス(トリフェニルホスフィン)-パラジウム(II)(25 mg, 0.036 mmol)を、マイクロ波バイアル内のMeCN(2.5 ml)と、H₂O(2.5 ml)との混合物に溶解した。バイアルを封止し、マイクロ波反応器内、150 で6分間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を濃縮した。残渣をMeOH及びH₂O(1:1)に溶解し、溶媒系としてMeOH/H₂O/TFAを用いる分取HPLCによって精製して、TFA塩として2-アミノ-3-{4-[2-アミノ-6-(1-ナフタレン-2-イル-エチルアミノ)-ピリミジン-4-イル]-フェニル}-プロピオン酸を得た。HPLC:方法A、保持時間=3.276分。LCMS M+1 428。¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) 1.68 (d, 3H)、3.22~3.40 (m, 2H)、4.30 (t, 1H)、5.60 (q, 1H)、6.42 (s, 1H)、7.42~7.54 (m, 5H)、7.72 (m, 2H)、7.82~7.84 (m, 4H)。

20

【0165】

5.30. (S)-2-アミノ-3-(4-(2-アミノ-6-(メチル-((R)-1-(ナフタレン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-4-イル)フェニル)プロパン酸の合成

2-アミノ-4,6-ジクロロピリミジン(0.327 g, 2 mmol)、メチル-(1-ナフタレン-2-イル-エチル)-アミン(0.360 g, 2 mmol)、及び炭酸セシウム(0.717 g, 2.2 mmol)を20 ml容のマイクロ波バイアル内の1,4-ジオキサン(7.5 ml)と、H₂O(7.5 ml)との混合物に溶解した。バイアルを封止し、マイクロ波反応器内、210 で20分間攪拌した。溶媒を除去し、残渣をCH₂Cl₂(50 ml)に溶解し、水(20 ml)、ブライン(20 ml)で洗浄して、乾燥させ(Na₂SO₄)、濃縮して、粗中間体6-クロロ-N-4-メチル-N-4-(1-ナフタレン-2-イル-エチル)-ピリミジン-2,4-ジアミン(0.600 g)を得て、それを以下の工程で直接使用した。

40

【0166】

粗中間体(0.30 g)、L-p-ボロノ-フェニルアラニン(0.210 g, 1 mmol)、炭酸ナトリウム(0.210 g, 2 mmol)、及びジクロロビス(トリフェニルホスフィン)-パラジウム(II)(25 mg, 0.036 mmol)を、マイクロ波バイアル内のMeCN(2.5 ml)と、H₂O(2.5 ml)との混合物に溶解した。バイアルを封止し、マイクロ波反応器内、150 で6分間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を濃縮した。残渣をMeOH及びH₂O(1:1)に溶解し、溶媒系としてMeOH/H₂O/TFAを用いる分取HPLCによって精製して、TFA塩として2-アミノ-

50

3 - (4 - {2 - アミノ - 6 - [メチル - (1 - ナフタレン - 2 - イル - エチル) アミノ] - ピリミジン - 4 - イル} - フェニル) - プロピオン酸を得た (HPLC: 方法 C、保持時間 = 2.945 分、LCMS M+1 442)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 1.70 (m, 3H)、2.92 (s, 3H)、3.22 ~ 3.42 (m, 2H)、4.28 (m, 1H)、6.60 (s, 1H)、6.72 (m, 1H)、7.40 ~ 7.92 (m, 11H)。

【0167】

5.31. (S) - 2 - アミノ - 3 - (4 - (2 - アミノ - 6 - ((S) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - (6 - メトキシナフタレン - 2 - イル) エトキシ) ピリミジン - 4 - イル) フェニル) プロパン酸の合成

2 - アミノ - 4, 6 - ジクロロピリミジン (0.096 g、0.6 mmol)、2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - (6 - メトキシ - ナフタレン - 2 - イル) - エタノール (0.140 g、0.55 mmol)、及び NaH (96 mg、0.60 mmol) を窒素雰囲気下で無水ジオキサン (20 ml) に添加した。反応物 (reaction) を 80 で 12 時間攪拌し、室温に冷却して、水 (0.2 ml) でクエンチした。反応混合物を濃縮し、残渣を CH₂Cl₂ (50 ml) に溶解して、水 (20 ml)、ブライン (20 ml) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮して、粗中間体 4 - クロロ - 6 - [2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - (6 - メトキシ - ナフタレン - 2 - イル) - エトキシ] - ピリミジン - 2 - イルアミン (0.22 g) を得て、それを以下の工程で直接使用した。

【0168】

粗中間体 (0.22 g)、L - p - ボロノ - フェニルアラニン (0.126 g、0.6 mmol)、炭酸ナトリウム (0.126 g、1.2 mmol)、及びジクロロビス(トリフェニルホスフィン) - パラジウム (II) (15 mg、0.021 mmol) を、マイクロ波バイアル内の MeCN (2.0 ml) と、H₂O (2.0 ml) との混合物に溶解した。バイアルを封止し、マイクロ波反応器内、150 で 6 分間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を濃縮した。残渣を MeOH 及び H₂O (1:1) に溶解し、溶媒系として MeOH/H₂O/TFA を用いる分取 HPLC によって精製して、TFA 塩として 2 - アミノ - 3 - (4 - {2 - アミノ - 6 - [2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - (6 - メトキシ - ナフタレン - 2 - イル) - エトキシ] - ピリミジン - 4 - イル} - フェニル) - プロピオン酸を得た。HPLC: 方法 C、保持時間 = 3.190 分。LCMS M+1 513。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 3.22 ~ 3.42 (m, 2H)、3.86 (s, 3H)、4.32 (1H)、6.88 (m, 1H)、6.92 (1H)、7.20 (dd, 1H)、7.26 (s, 1H)、7.50 (d, 2H)、7.63 (d, 1H)、7.80 ~ 7.90 (m, 4H)、8.05 (s, 1H)。

【0169】

5.32. (S) - 2 - アミノ - 3 - (4 - (5 - (ビフェニル - 4 - イルメチルアミノ) ピラジン - 2 - イル) フェニル) プロパン酸の合成

4 - フェニルベンズアルデヒド (0.3 g、1.65 mmol) 及び 2 - アミノ - 5 - プロモピラジン (0.24 g、1.37 mmol) を、室温で 18 時間、ジクロロエタン (7.0 ml) 及び酢酸 (0.25 ml) 中における Na(OAc)₃BH (0.44 g、2.06 mmol) で処理した。混合物をジクロロメタンで希釈し、1.0 N NaOH で洗浄し、ブラインで洗浄して、MgSO₄ で乾燥させ、濃縮した。クロマトグラフィ (SiO₂, EtOAc:Hex, 1:1) によって、0.18 g の N - (ビフェニル - 4 - イルメチル) - 5 - プロモピラジン - 2 - アミンを得た。

【0170】

N - (ビフェニル - 4 - イルメチル) - 5 - プロモピラジン - 2 - アミン (60 mg、0.176 mmol)、L - p - ボロノフェニルアラニン (37 mg、0.176 mmol)、パラジウムトリフェニルホスフィン二塩化物 (3.6 mg、0.0052 mmol)、Na₂CO₃ (37 mg、0.353 mmol)、アセトニトリル (1.25 ml) 及び水 (1.25 ml) を 150 で 5 分間、マイクロ波反応器内で加熱した。混合物を

10

20

30

40

50

濃縮し、1.0 N HCl に溶解して、エーテルで2回洗浄し、濃縮して、分取HPLCによって精製して、41 mgの表題の化合物を得た。M + 1 = 425 ; ¹H NMR (CD₃OD) 8.42 (s, 1H)、8.05 (s, 1H)、7.92 (d, 2H)、7.58 (d, 4H)、7.40 (m, 7H)、4.60 (s, 2H)、4.25 (m, 1H)、3.40 (m, 1H)、3.20 (m, 1H)。

【0171】

5.33. (S)-2-アミノ-3-(4-(5-(ナフタレン-2-イルメチルアミノ)ピラジン-2-イル)フェニル)プロパン酸の合成

2-ナフトアルデヒド(0.6 g、3.84 mmol)及び2-アミノ-5-プロモピラジン(0.56 g、3.201 mmol)を、室温で18時間、ジクロロエタン(15.0 ml)及び酢酸(0.5 ml)中におけるNa(OAc)₃BH(1.02 g、4.802 mmol)で処理した。混合物をジクロロメタンで希釈し、1.0 N NaOHで洗浄し、ブラインで洗浄して、MgSO₄で乾燥させ、濃縮した。クロマトグラフィ(SiO₂、EtOAc:Hex、1:1)によって、0.49 gの5-プロモ-N-(ナフタレン-2-イルメチル)ピラジン-2-アミンを得た。

【0172】

5-プロモ-N-(ナフタレン-2-イルメチル)ピラジン-2-アミン(0.2 g、0.637 mmol)、L-p-ボロノフェニルアラニン(0.13 g、0.637 mmol)、パラジウムトリフェニルホスフィン二塩化物(13 mg、0.019 mmol)、Na₂CO₃(0.13 g、1.27 mmol)、アセトニトリル(5 ml)及び水(5 ml)を150 で5分間、マイクロ波反応器内で加熱した。混合物を濃縮し、1.0 N HCl に溶解して、エーテルで2回洗浄し、濃縮して、メタノールに溶解し、濾過し、濃縮して、0.12 gの表題の化合物を得た。M + 1 = 399 ; ¹H NMR (CD₃OD) 8.51 (s, 1H)、8.37 (s, 1H)、7.90 (m, 6H)、7.50 (m, 5H)、4.85 (s, 2H)、4.30 (t, 1H)、3.38 (m, 1H)、3.22 (m, 1H)。

【0173】

5.34. (S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-(4-(5-(ナフタレン-2-イルメチルアミノ)ピラジン-2-イル)フェニル)プロパン酸の合成

(S)-2-アミノ-3-(4-(5-(ナフタレン-2-イルメチルアミノ)ピラジン-2-イル)フェニル)プロパン酸(0.15 g、0.345 mmol)を、0 でジオキサン(3 ml)及びH₂O(3 ml)中におけるトリエチルアミン(87 mg、0.862 mmol)、及びboc-無水物(84 mg、0.379 mmol)で処理した。混合物を室温に加温し、終夜攪拌した。混合物を濃縮し、EtOAcと、H₂Oとに分配した。pHが1になるまで水相を1.0 N HClで酸性化して、EtOAcで抽出した。有機物を組み合わせて、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濃縮して、48 mgの表題の化合物を得た。

【0174】

5.35. 2-アミノ-3-(4-(5-(ナフタレン-2-イルメチルアミノ)ピラジン-2-イル)フェニル)プロパン酸(S)-2-モルホリノエチルの合成

ジクロロメタン(3.0 ml)中において(S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-(4-(5-(ナフタレン-2-イルメチルアミノ)ピラジン-2-イル)フェニル)プロパン酸(48 mg、0.090 mmol)、4-(2-ヒドロキシエチル)モルホリン(12 mg、0.090 mmol)、トリエチルアミン(18 mg、0.180 mmol)、及びベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)-ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(BOP、18 mg、0.090 mmol)を室温で5時間攪拌した。トリエチルアミン(18 mg、0.180 mmol)及びBOP(18 mg、0.090 mmol)を更に添加し、混合物を終夜攪拌した。混合物を濃縮し、分取HPLCで精製して、2 mgの表題の化合物を得た。

【0175】

5.36. (2S) - 2 - アミノ - 3 - (4 - (2 - アミノ - 6 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - (3 ' - フルオロピフェニル - 4 - イル) エトキシ) ピリミジン - 4 - イル) フェニル) プロパン酸の合成

0 の THF (50 ml) 中における 4 ' - ブロモ - 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセトフェノン (5 . 0 g 、 19 . 76 mmol) に、NaBH₄ (1 . 5 g 、 39 . 52 mmol) を添加した。混合物を室温に加温し、1時間攪拌した。反応を TLC (CH₂Cl₂) によって完了させた。混合物を H₂O でクエンチし、ロータリーエバポレータで処理して、大部分の THF を除去し、CH₂Cl₂ で2回抽出した。有機物を組み合わせて、ブラインで洗浄し、少量になるまで濃縮して、シリカゲルプラグを通して濾過した。シリカを CH₂Cl₂ で洗浄し、生成物を溶出して、得られた溶液を濃縮し、4 . 65 g の 1 - (4 - ブロモフェニル) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロエタノールを得た (収率 92 %)

10

【0176】

Pd (PPh₃)₄ (2 . 1 g 、 1 . 823 mmol) に、0 で 3 - フルオロフェニルマグネシウム臭化物 (55 ml 、 THF 溶液 (1 . 0 M) 、 55 mmol) を15分かけて添加した。氷浴を取り外し、混合物を30分間攪拌した。THF (50 ml) 中における 1 - (4 - ブロモフェニル) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロエタノール (4 . 65 g 、 18 . 23 mmol) を10分かけて添加した。混合物を3時間加熱還流させ、LC (Sunfire カラム、TFA) によって完了が示された。混合物を冷却し、H₂O でクエンチして、ロータリーエバポレータで処理して、大部分の THF を除去し、CH₂Cl₂ で3回抽出した。有機物を組み合わせて、ブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濃縮した。クロマトグラフィ (SiO₂ 、 CH₂Cl₂) によって、4 . 64 g の 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - (3 ' - フルオロピフェニル - 4 - イル) エタノールを得た (収率 94 %) 。

20

【0177】

0 の THF (50 ml) 中における 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - (3 ' - フルオロピフェニル - 4 - イル) エタノール (1 . 4 g 、 5 . 18 mmol) に、NaH (鉱油中 60 % 、 0 . 31 g 、 7 . 77 mmol) を添加した。氷浴を取り外し、混合物を30分間攪拌した。THF (25 ml) 中における 2 - アミノ - 4 , 6 - ジクロロピリミジン (1 . 0 g 、 6 . 22 mmol) を1度に添加した。混合物を 50 に5時間加熱した。反応を LCMS (Sunfire 、 TFA) によって完了させた。混合物を冷却し、ブラインでクエンチして、CH₂Cl₂ で3回抽出した。有機物を組み合わせて、ブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濃縮した。クロマトグラフィ (SiO₂ 、 CH₂Cl₂) によって、1 . 48 g の 4 - クロロ - 6 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - (3 ' - フルオロピフェニル - 4 - イル) エトキシ) ピリミジン - 2 - アミンを得た (収率 73 %) 。

30

【0178】

4 - クロロ - 6 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - (3 ' - フルオロピフェニル - 4 - イル) エトキシ) ピリミジン - 2 - アミン (0 . 75 g 、 1 . 89 mmol) 、 L - p - ボロノフェニルアラニン (0 . 47 g 、 2 . 26 mmol) 、 Pd (PPh₃)₂Cl₂ (79 mg 、 0 . 113 mmol) 、 Na₂CO₃ (0 . 44 g 、 4 . 15 mmol) 、 アセトニトリル (10 ml) 、 及び H₂O (10 ml) を 20 ml 容のマイクロ波反応器内で混ぜ合わせ、150 で7分間、マイクロ波で加熱した。反応を LCMS (Sunfire 、 中性) によって完了させた。混合物を濃縮し、NaOH (20 ml 、 0 . 5 N) に溶解して、濾過し、エーテルで3回抽出して、0 に冷却した。0 で、pH が 6 . 5 になるまで、1 . 0 N HCl をゆっくり添加した。混合物を 0 で30分間攪拌し、生成物を濾過して、空気乾燥させ、エーテル中における過剰な 2 . 0 N HCl で処理して、濃縮した後、CH₂Cl₂ でトリチュレートして (triturated) 、 1 . 12 g 、 99 % (純度 95 . 5 %) を得た。385 mg を分取 HPLC (Sunfire 、 TFA) で

40

50

精製し、濃縮して、過剰な 1.0 N HCl (水溶液) で処理し、少量になるまで濃縮して、凍結乾燥させて、240 mg の表題の化合物を得た。M + 1 = 527 ; ¹H NMR (CD₃OD) 7.86 (d, 2H)、7.64 (s, 4H)、7.49 (d, 2H)、7.36 (m, 2H)、7.28 (m, 1H)、7.02 (m, 1H)、6.95 (s, 1H)、6.75 (q, 1H)、4.26 (t, 1H)、3.32 (m, 1H)、3.21 (m, 1H)。

【0179】

5.37. (S)-2-アミノ-3-(4-(2-アミノ-6-(ベンジルチオ)ピリミジン-4-イル)フェニル)プロパン酸の合成

ベンジルメルカプタン(0.14 g、1.11 mmol)を、30分間乾燥THF(15 ml)中におけるNaH(鉱油中60%、67 mg、1.66 mmol)で処理した。2-アミノ-4,6-ジクロロピリミジン(0.2 g、1.22 mmol)を添加し、混合物を終夜撹拌した。混合物を塩化メチレンで希釈し、水、その後ブラインで洗浄して、MgSO₄で乾燥させ、濃縮して、0.11 gの4-(ベンジルチオ)-6-クロロピリミジン-2-アミンを得た。

10

【0180】

4-(ベンジルチオ)-6-クロロピリミジン-2-アミン(0.1 g、0.397 mmol)、L-p-ボロノフェニルアラニン(0.1 g、0.477 mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂(17 mg、0.024 mmol)、Na₂CO₃(93 mg、0.874 mmol)、MeCN(2.5 ml)及び水(2.5 ml)を150 で5分間、マイクロ波で加熱した。混合物を濃縮し、分取HPLCで精製して、0.42 gの表題の化合物を得た。M + 1 = 381 ; ¹H NMR (CD₃OD) 7.8 (d, 2H)、7.37 (t, 4H)、7.23 (m, 2H)、7.16 (m, 1H)、6.98 (s, 1H)、4.43 (s, 2H)、4.20 (t, 1H)、3.29 (m, 1H)、3.13 (M, 1H)。

20

【0181】

5.38. (S)-2-アミノ-3-(4-(2-アミノ-6-(ナフタレン-2-イルメチルチオ)ピリミジン-4-イル)フェニル)プロパン酸の合成

2-メルカプトナフタレン(0.2 g、1.148 mmol)を、30分間乾燥THF(10 ml)中におけるNaH(鉱油中60%、92 mg、2.30 mmol)で処理した。2-アミノ-4,6-ジクロロピリミジン(0.21 g、1.26 mmol)を添加し、混合物を終夜撹拌した。混合物を塩化メチレンで希釈し、水、その後ブラインで洗浄して、MgSO₄で乾燥させ、濃縮して、0.18 gの4-クロロ-6-(ナフタレン-2-イルメチルチオ)ピリミジン-2-アミンを得た。

30

【0182】

4-クロロ-6-(ナフタレン-2-イルメチルチオ)ピリミジン-2-アミン(0.1 g、0.331 mmol)、L-p-ボロノフェニルアラニン(83 mg、0.397 mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂(14 mg、0.020 mmol)、Na₂CO₃(77 mg、0.729 mmol)、MeCN(2.5 ml)及び水(2.5 ml)を150 で5分間、マイクロ波で加熱した。混合物を濃縮し、分取HPLCで精製して、57 mgの表題の化合物を得た。M + 1 = 431 ; ¹H NMR (CD₃OD) 7.85 (s, 1H)、7.79 (d, 2H)、7.72 (d, 3H)、7.46 (dd, 1H)、7.35 (m, 4H)、6.95 (s, 1H)、4.58 (s, 2H)、4.17 (m, 1H)、3.26 (m, 1H)、3.11 (m, 1H)。

40

【0183】

5.39. (2S)-2-アミノ-3-(4-(2-アミノ-6-(1-(3,4-ジフルオロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリミジン-4-イル)フェニル)プロパン酸の合成

3,5-ジフルオロフェニル-トリフルオロメチルケトンを、THF(5 ml)中におけるNaBH₄(0.18 g、4.76 mmol)で2時間処理した。混合物を水でクエ

50

ンチして、塩化メチレンで(2回)抽出した。有機物を組み合わせて、シリカゲルを通して濾過し、濃縮して、0.46gの1-(3,4-ジフルオロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエタノールを得た。

【0184】

1-(3,4-ジフルオロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエタノール(0.1g、0.471mmol)を、30分間乾燥THF(3ml)中におけるNaH(鉱油中60%、38mg、0.943mmol)で処理した。2-アミノ-4,6-ジクロロピリミジン(77mg、0.471mmol)を添加し、混合物を50で6時間撹拌した。混合物を水でクエンチし、塩化メチレンで(2回)抽出した。有機物を組み合わせて、水、その後ブラインで洗浄して、MgSO₄で乾燥させ、濃縮して、0.14gの4-クロロ-6-(1-(3,4-ジフルオロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエトキシ)-ピリミジン-2-アミンを得た。

10

【0185】

4-クロロ-6-(1-(3,4-ジフルオロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリミジン-2-アミン(0.14g、0.421mmol)、L-p-ボロノフェニルアラニン(110mg、0.505mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂(18mg、0.025mmol)、Na₂CO₃(98mg、0.926mmol)、MeCN(2.5ml)及び水(2.5ml)を150で5分間、マイクロ波で加熱した。混合物を濃縮し、分取HPLCで精製して、74mgの表題の化合物を得た。M+1=469; ¹H NMR(CD₃OD) 7.83(d, 2H)、7.47(m, 1H)、7.38(m, 4H)、7.28(m, 1H)、4.21(t, 1H)、3.29(m, 1H)。

20

【0186】

5.40. (2S)-2-アミノ-3-(4-(2-アミノ-6-(2,2,2-トリフルオロ-1-(3'-メチルピフェニル-2-イル)エトキシ)ピリミジン-4-イル)フェニル)プロパン酸の合成

THF(50ml)中における4'-ブromo-2,2,2-トリフルオロアセトフェノン(5.0g、19.76mmol)に、0でNaBH₄(1.5g、39.52mmol)を添加した。混合物を室温に加温し、1時間撹拌した。反応をTLC(CH₂Cl₂)によって完了させた。混合物をH₂Oでクエンチし、ロータリーエバポレータで処理して、大部分のTHFを除去し、CH₂Cl₂で2回抽出した。有機物を組み合わせて、ブラインで洗浄し、少量になるまで濃縮して、シリカゲルプラグを通して濾過した。シリカをCH₂Cl₂で洗浄し、生成物を溶出して、得られた溶液を濃縮し、4.65gの1-(4-ブromoフェニル)-2,2,2-トリフルオロエタノールを得た(収率:92%)。

30

【0187】

1-(4-ブromoフェニル)-2,2,2-トリフルオロエタノール(0.13g、0.525mmol)、m-トリルボロン酸(0.1g、0.736mmol)、Fibercat(4.28% Pd、47mg、0.0157mmol Pd)、K₂CO₃(0.22g、1.576mmol)、EtOH(3ml)、及びH₂O(0.5ml)を組み合わせて、80で4時間加熱した。TLC(CH₂Cl₂)によって反応が完了したことが示された。混合物を冷却し、濾過して、濃縮し、CH₂Cl₂中でスラリー状にし、シリカゲル(CH₂Cl₂)でクロマトグラフィにかけ、0.1gの2,2,2-トリフルオロ-1-(3'-メチルピフェニル-2-イル)エタノールを得た(収率:72%)。

40

【0188】

代替的に、1-(4-ブromoフェニル)-2,2,2-トリフルオロエタノール(0.98g、3.86mmol)、m-トリルボロン酸(0.63g、4.63mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂(0.16g、0.232mmol Pd)、Na₂CO₃(0.90g、8.49mmol)、AcCN(10ml)、及びH₂O(10ml)を組

50

み合わせて、150 で10分間、マイクロ波で加熱した。TLC (CH₂Cl₂) によって反応が完了したことが示された。混合物を冷却し、濃縮し、CH₂Cl₂ 中でスラリー状にし、濾過して、シリカゲル (CH₂Cl₂) でクロマトグラフィにかけ、0.80 g の 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - (3' - メチルピフェニル - 2 - イル) エタノールを得た (収率: 79%)。

【0189】

代替的に、フッ化テトラブチルアンモニウム (13 μL の THF 中における 1.0 N TBAF、3.3 mg、0.013 mmol) を、0 で THF (1.5 ml) 中における 3 - メチル - ピフェニル - 2 - カルボキシアルデヒド (0.25 g、1.27 mmol) と、トリフルオロメチルトリメチルシラン (0.25 g、1.53 mmol) との混合物に添加した。反応物を室温に加温して、4時間攪拌した。HCl (3.0 N、2.0 ml) を添加し、混合物を3時間攪拌した。混合物を濃縮し、塩化メチレンに溶解し、シリカゲルを通して濾過し、濃縮して、0.15 g の 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - (3' - メチルピフェニル - 2 - イル) エタノールを得た。

10

【0190】

2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - (3' - メチルピフェニル - 2 - イル) エタノール (0.15 g、0.563 mmol) を、乾燥 THF (5 ml) 中における NaH (鉱油中 60%、45 mg、1.12 mmol) で30分間処理した。2 - アミノ - 4, 6 - ジクロロピリミジン (92 mg、0.5633 mmol) を添加し、混合物を50 で6時間攪拌した。混合物を水でクエンチし、塩化メチレンで (2回) 抽出した。有機物を組み合わせ、水、その後ブラインで洗浄して、MgSO₄ で乾燥させ、濃縮して、0.16 g の 4 - クロロ - 6 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - (3' - メチルピフェニル - 2 - イル) エトキシ) ピリミジン - 2 - アミンを得た。

20

【0191】

4 - クロロ - 6 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - (3' - メチルピフェニル - 2 - イル) エトキシ) ピリミジン - 2 - アミン (0.16 g、0.406 mmol)、L - p - ボロノフェニルアラニン (10 mg、0.487 mmol)、Pd (PPh₃)₂ Cl₂ (17 mg、0.024 mmol)、Na₂CO₃ (95 mg、0.894 mmol)、MeCN (2.5 ml) 及び水 (2.5 ml) を150 で5分間、マイクロ波で加熱した。混合物を濃縮し、分取 HPLC で精製して、105 mg の表題の化合物を得た。M + 1 = 523; ¹H NMR (CD₃OD) 7.85 (d, 2H)、7.70 (d, 1H)、7.44 (m, 4H)、7.31 (t, 1H)、7.21 (m, 2H)、7.10 (m, 2H)、6.87 (q, 1H)、6.84 (s, 1H)、4.25 (t, 1H)、3.30 (m, 1H)、3.18 (m, 1H)。

30

【0192】

5.41. (S) - 2 - アミノ - 3 - (4 - (5 - (3 - (シクロペンチルオキシ) - 4 - メトキシベンジルアミノ) ピリジン - 3 - イル) フェニル) プロパン酸の合成
 トリアセトキシホウ化水素ナトリウム (245 mg、1.16 mmol) を、10 ml の 1, 2 - ジクロロエタン (DCE) 中における 5 - プロモ - ピリジン - 3 - アミン (100 mg、0.57 mmol) 及び 3 - シクロペンチルオキシ - 4 - メトキシ - ベンズアルデヒド (127 mg、0.57 mmol) の溶液に添加し、HOAc (66 μL、2当量、1.16 mmol) を添加して、混合物を室温で終夜攪拌した後、15 ml の DCE を添加した。有機相を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で除去し、200 mg の粗 5 - プロモ - N - (3 - (シクロペンチルオキシ) - 4 - メトキシベンジル) ピリジン - 3 - アミンを得て、それを更なる精製を行うことなく次の工程に使用した。

40

【0193】

マイクロ波用の Emrys プロセスバイアル (2 ml ~ 5 ml 容) に、5 - プロモ - N - (3 - (シクロペンチルオキシ) - 4 - メトキシベンジル) ピリジン - 3 - アミン (40 mg、0.106 mmol)、4 - ボロノ - L - フェニルアラニン (22 mg、0.1

50

0.6 mmol)、及び2 mlのアセトニトリルを投入した。炭酸ナトリウム水溶液(2 ml、1 M)を上記溶液に添加し、その後10モルパーセントのジクロロビス(トリフェニルホスフィン)-パラジウム(II)を添加した。反応容器を封止し、マイクロ波で180℃に10分間加熱した。冷却後、反応混合物を蒸発乾固させた。残渣を2.5 mlのメタノールに溶解し、分取LCで精製して、20 mgの(S)-2-アミノ-3-(4-(5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシ-ベンジルアミノ)ピリジン-3-イル)フェニル)-プロパン酸を得た。NMR: ¹H-NMR(400 MHz, CD₃OD): 1.59(m, 2H)、1.7(m, 6H)、3.17(m, 1H)、3.3(m, 1H)、3.75(s, 3H)、4.2(dd, 1H)、4.39(s, 2H)、4.7(m, 1H)、6.9(m, 3H)、7.4(d, 2H)、7.6(d, 2H)、7.7(s, 1H)、7.9(s, 1H)、8.15(s, 1H); 分析HPLC: RT 2.69; M+1: 462(RT: 1.285)。

【0194】

5.42. 2-アミノ-3-(3-(4-アミノ-6-((R)-1-(ナフタレン-2-イル)エチルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イル)フェニル)プロパン酸の合成

THF(25 ml)中における2-(ジフェニルメチレン-アミノ)酢酸tert-ブチル(400 mg、1.35 mmol)の溶液に、LDA溶液(THF溶液(1.8 M)、2当量、2.7 mmol、Aldrich製の未使用のボトル)を-78℃で5分かけて添加し、得られた混合物を20分間撹拌した。THF(10 ml)中における2-(3-(プロモメチル)フェニル)-5,5-ジメチル-1,3,2-ジオキサボリナン(460 mg、1.2当量、1.62 mmol)の溶液を5分かけて反応混合物に滴加した。反応を同じ温度(-78℃)で30分間続けて、室温で3時間置いた。反応を飽和NH₄Clでクエンチした後、水(30 ml)を添加して、EtOAc(2×40 ml)で抽出した。有機画分を組み合わせて、Na₂SO₄で乾燥させた。それから、溶媒を減圧下で濃縮し、粗3-(3-(5,5-ジメチル-1,3,2-ジオキサボリナン-2-イル)フェニル)-2-(ジフェニルメチレンアミノ)プロピオン酸tert-ブチルを、カラムクロマトグラフィによって精製して、半固体として生成物を得た。

【0195】

マイクロ波用のEmrysプロセスバイアル(20 ml容)に、(R)-6-クロロ-N²-(1-(ナフタレン-2-イル)エチル)-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン(100 mg、0.33 mmol)、3-(3-(5,5-ジメチル-1,3,2-ジオキサボリナン-2-イル)フェニル)-2-(ジフェニルメチレンアミノ)プロパン酸tert-ブチル(248 mg、0.5 mmol、1.5当量)、及び6 mlのアセトニトリルを投入し、更に6 mlの炭酸ナトリウム水溶液(1 M)を上記溶液に添加し、その後10モルパーセントのジクロロビス(トリフェニルホスフィン)-パラジウム(II)を添加した。反応容器を封止し、マイクロ波で190℃に10分間加熱した。冷却後、反応混合物を蒸発乾固させた。残渣を10 mlのTHFに溶解し、それに5 N HCl(5 ml)を添加した。ベンゾホン基及びtert-ブチル基を脱保護するために、混合物を2時間還流させた。得られた反応混合物を濃縮し、メタノール(8 ml)に溶解し、分取LCで精製して、15 mgの2-アミノ-3-(4-(4-アミノ-6-((R)-1-(ナフタレン-2-イル)エチルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イル)フェニル)プロパン酸を得た。NMR: ¹H-NMR(400 MHz, CD₃OD): 1.85(d, 3H)、3.2~3.45(m, 2H)、4.37(m, 1H)、5.5(m, 1H)、7.4(m, 1H)、7.6(m, 4H)、7.9(m, 4H)、8.18(m, 2H)、分析HPLC: RT 2.79、M+1: 429(RT: 1.35)。

【0196】

5.43. 2-アミノ-3-(4-(4-アミノ-6-((R)-1-(ナフタレン-2-イル)エチルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イル)-2-フルオロフェニル)プロパン酸の合成

10

20

30

40

50

THF (30 ml) 中における 2 - (ジフェニルメチレン - アミノ) 酢酸 tert - ブチル (1.1 g、3.73 mmol) の溶液に、LDA 溶液 (THF 溶液 (1.8 M)、1 当量、3.73 mmol、Aldrich 製の未使用のボトル) を -78 で 5 分かけて添加し、得られた混合物を 20 分間攪拌した。THF (10 ml) 中における 4 - ブロモ - 1 - (ブロモメチル) - 2 - フルオロベンゼン (1 g、3.74 mmol) の溶液を 5 分かけて反応混合物に滴加した。反応を -78 で 30 分間続けた後、室温で 3 時間置いた。反応を飽和 NH₄Cl でクエンチした後、水 (30 ml) を添加した。生成物を EtOAc (2 x 40 ml) で抽出し、有機画分を組み合わせ、Na₂SO₄ で乾燥させた。溶媒を減圧下で濃縮し、粗 3 - (4 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル) - 2 - (ジフェニルメチレンアミノ) - プロパン酸 tert - ブチルを、カラムクロマトグラフィによって精製した。生成物を固体として得た。

10

【0197】

マイクロ波用の Emrys プロセスバイアル (20 ml 容) に、3 - (4 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル) - 2 - (ジフェニルメチレン - アミノ) - プロパン酸 tert - ブチル (600 mg、1.24 mmol)、Pd(dba)₂ (71 mg、0.124 mmol)、PCy₃ (35 mg、0.124 mmol)、4, 4, 4', 4', 5, 5, 5', 5' - オクタメチル - 2, 2' - ビ (1, 3, 2 - ジオキサボロラン (346 mg、1.1 当量、1.36 mmol) 及び KOAc (182 mg、1.5 当量、1.86 mmol) と、20 ml の DMF とを投入した。反応容器を封止し、マイクロ波によって 160 に 20 分間加熱した。冷却後、減圧下で反応混合物を蒸発乾固させた。残渣を H₂O (30 ml) に溶解し、EtOAc (2 x 40 ml) で抽出し、分取 LC で精製して、220 mg の 2 - (ジフェニルメチレンアミノ) - 3 - (2 - フルオロ - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル) プロパン酸 tert - ブチルを得た。

20

【0198】

マイクロ波用の Emrys プロセスバイアル (5 ml 容) に、(R) - 6 - クロロ - N² - (1 - (ナフタレン - 2 - イル) エチル) - 1, 3, 5 - トリアジン - 2, 4 - ジアミン (67 mg、0.22 mmol)、2 - (ジフェニルメチレンアミノ) - 3 - (2 - フルオロ - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル) プロパン酸 tert - ブチル (120 mg、0.22 mmol)、及び 2 ml のアセトニトリルを投入した。炭酸ナトリウム水溶液 (2 ml、1 M) を上記溶液に添加し、その後 10 モルパーセントのジクロロピス (トリフェニルホスフィン) - パラジウム (II) を添加した。反応容器を封止し、マイクロ波によって 190 に 10 分間加熱した。冷却後、反応混合物を蒸発乾固させた。残渣を 10 ml の THF に溶解した後、それに 5 N HCl (2 ml) を添加した。混合物を 2 時間還流させた (ベンゾホン基及び tert - ブチル基の脱保護)。2 つの基の脱保護後、混合物を濃縮し、メタノール (5 ml) に溶解し、分取 LC で精製して、10 mg の 2 - アミノ - 3 - (4 - (4 - アミノ - 6 - ((R) - 1 - (ナフタレン - 2 - イル) エチルアミノ) - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イル) - 2 - フルオロフェニル) プロパン酸を得た。NMR: ¹H - NMR (400 MHz, CD₃OD): 1.6 (d, 3H)、3.07 (m, 1H)、3.45 (m, 1H)、3.8 (m, 1H)、5.45 (m, 1H)、7.4 (m, 4H)、7.6 (m, 1H)、7.8 (m, 4H)、8.08 (m, 1H)、分析 HPLC: RT 2.88、M + 1: 447 (RT: 1.44)。

30

40

【0199】

5.44. (2S) - 2 - アミノ - 3 - (4 - (4 - アミノ - 6 - (1 - (アダマンチル) エチルアミノ) - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イル) フェニル) プロパン酸の合成

無水 1, 4 - ジオキサン中におけるアダマンタンアミン (1 当量)、2 - アミノ - 4, 6 - ジクロロ - [1, 3, 5] トリアジン (1 当量) 及びジイソプロピルエチルアミン (5 当量、Aldrich) の溶液を 130 で 3 時間還流させた。反応の完了後、ジオキサンを

50

減圧下で除去した。それから、反応物を室温に冷却し、水を添加して、生成物をジクロロメタン (2 × 40 ml) で抽出した。合わせた有機溶液を Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮して、生成物を得て、それを精製を行うことなく次の工程に使用した。

【0200】

マイクロ波用の Emrys プロセスバイアル (20 ml 容) に、アダマンタントリジン塩化物 (200 mg、0.65 mmol)、4-ボロノ-L-フェニルアラニン (135 mg、0.65 mmol)、及び 5 ml のアセトニトリルを投入した。炭酸ナトリウム水溶液 (5 ml、1 M) を上記溶液に添加し、その後 5 モルパーセントのジクロロビス(トリフェニルホスフィン)-パラジウム (II) を添加した。反応容器を封止し、マイクロ波によって 190 °C に 20 分間加熱した。冷却後、反応混合物を蒸発乾固させた。残渣を 4 ml のメタノールに溶解し、分取 LC で精製して、60 mg (収率 21%) の結合生成物を得た。NMR: ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): 1.22 (m, 3H)、1.6~1.8 (m, 12H)、2.01 (d, 3H)、3.25~3.42 (m, 2H)、4.0 (m, 1H)、4.40 (m, 1H)、7.6 (d, 2H)、8.2 (d, 2H)、分析 HPLC: RT 3.11、M+1: 437 (RT: 1.76)。

10

【0201】

5.45. (2S)-2-アミノ-3-(4-(4-アミノ-6-(1-(アダマンチル)エチルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イル)フェニル)プロパン酸の代替合成

乾燥 n-BuOH 中におけるシアノグアニジン (1 当量)、(S)-2-アミノ-3-(4-シアノフェニルプロパン酸 (1 当量) 及びカリウム tert-(tertiary)ブトキシド (3.5 当量、Aldrich) の溶液を形成することによって、アダマンタン-(2-イル)エチルシアノグアニジンを調製し、これを封管内、160 °C で 2 日間激しく還流させた。反応の完了後、混合物を室温に冷却し、反応を水でクエンチした。溶媒を減圧下で除去した。再び室温に冷却した後、1 N NaOH を添加することによって、反応混合物の pH を 12~14 にした。それから、エーテル: EtOAc (9:1、2 × 100 ml) で抽出しながら不純物を除去した。水溶液を 0 °C に冷却した後、1 N HCl を添加し、pH を 7 に調整した。淡黄色の生成物を H₂O 中でゆっくりと粉碎し、混合物を 30 分間、冷蔵庫内に置き、固体を濾過によって 92% の純度で得た。化合物を MeOH から結晶化し、白色固体を得た (純度 98% 超、収率 48%~78%)。NMR: ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): 1.0 (d, 3H)、1.45~1.6 (m, 6H)、4.62~4.8 (m, 4H)、2.0 (m, 2H)、3.3 (m, 1H)、3.5 (m, 1H); 分析 HPLC: RT 2.69; M+1: 462 (RT: 1.285)。

20

30

【0202】

5.46. (S)-2-アミノ-3-(4-(5-フルオロ-4-((R)-1-(ナフタレン-2-イル)エチルアミノ)ピリミジン-2-イル)フェニル)プロパン酸の合成

(R)-(+)-1-(2-ナフチル)エチルアミン (102.6 mg、0.599 mmol) と、2,4-ジクロロ-5-フルオロピリミジン (100 mg、0.599 mmol) と、炭酸セシウム (390 mg、1.2 mmol) との混合物を 10 ml 容のマイクロ波バイアル内の 1,4-ジオキサソラン (3 ml) 及び H₂O (3 ml) に溶解した。混合物をマイクロ波反応器内、80 °C で 10 分間攪拌した。残渣を CH₂Cl₂ (50 ml) に溶解し、水 (20 ml)、ブライン (20 ml) で洗浄して、乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮して、粗中間体 2-クロロ-5-フルオロ-ピリミジン-4-イル)-(1-ナフタレン-2-イル-エチル)-アミンを得た。

40

【0203】

それから、粗中間体 (250 mg、0.83 mmol) を、20 ml 容のマイクロ波バイアル内の 6.0 ml の MeCN 及び 6 ml の H₂O に溶解した。この溶液に、L-p-ボロノ-フェニルアラニン (173.6 mg、0.83 mmol)、炭酸ナトリウム (173.6 mg、1.66 mmol) 及び触媒量のジクロロビス(トリフェニルホスフィン

50

) - パラジウム (II) (11.6 mg、0.0166 mmol) を添加した。それから、反応バイアルを封止し、マイクロ波反応器内、150 で7分間撹拌した。それから内容物を濾過し、濾液を濃縮し、MeOH及びH₂O (1:1) に溶解し、溶媒系としてMeOH/H₂O/TFAを用いる分取HPLCによって精製した。合わせた純度の高い画分を真空下で蒸発させ、更に凍結乾燥器で乾燥させて、154 mgの2 - アミノ - 3 - { 4 - [5 - フルオロ - 4 - (1 - ナフタレン - 2 - イル - エチルアミノ) - ピリミジン - 2 - イル] - フェニル } - プロピオン酸を得た。NMR : ¹H - NMR (400 MHz, CD₃OD) 1.8 (d, 3H)、3.2 ~ 3.4 (m, 2H)、4.35 (m, 1H)、5.7 (q, 1H)、7.5 (m, 4H)、7.6 (d, 1H)、7.8 ~ 7.9 (m, 4H)、8.1 (d, 2H)、8.3 (d, 1H)。LCMS : M + 1 = 431。 10

【0204】

5.47. (S) - 2 - アミノ - 3 - (4 - (2 - アミノ - 6 - (4 - (トリフルオロメチル) - ベンジルアミノ)ピリミジン - 4 - イル)フェニル)プロパン酸の合成

トリフルオロメチルベンジルアミン (106.8 mg、0.610 mmol) と、2 - アミノ - 4, 6 - ジクロロピリミジン (100 mg、0.610 mmol) と、炭酸セシウム (217 mg、1.2 mmol) との混合物を20 ml容のマイクロ波バイアル内の1, 4 - ジオキサン (6 ml) 及びH₂O (6 ml) に溶解した。混合物をマイクロ波反応器内、210 で25分間撹拌した。それから、溶媒を除去した。残渣をCH₂Cl₂ (50 ml) に溶解し、水 (20 ml)、ブライン (20 ml) で洗浄して、乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮して、粗中間体6 - クロロ - N - 4' - (トリフルオロメチル - ベンジル) - ピリミジン - 2, 4 - ジアミンを得た。 20

【0205】

それから、粗中間体 (150 mg、0.497 mmol) を、10 ml容のマイクロ波バイアル内の3.0 mlのMeCN及び3 mlのH₂Oに溶解した。この溶液に、L - p - ボロノ - フェニルアラニン (104 mg、0.497 mmol)、炭酸ナトリウム (150 mg、0.994 mmol) 及び触媒量のジクロロビス (トリフェニルホスフィン) - パラジウム (II) (6.9 mg、0.00994 mmol) を添加した。それから、反応バイアルを封止し、マイクロ波反応器内、150 で5分間撹拌した。内容物を濾過し、濾液を濃縮し、MeOH及びH₂O (1:1) に溶解し、MeOH/H₂O/TFA溶媒系を用いる分取HPLCによって精製した。合わせた純度の高い画分を真空下で蒸発 30

【0206】

5.48. 2 - アミノ - 3 - (5 - (5 - フェニルチオフェン - 2 - イル) - 1 H - インドール - 3 - イル) プロパン酸の合成

5 - フェニル - チオフェン - 2 - ボロン酸 (0.016 g、0.078 mmol)、Na₂CO₃ (0.015 g、0.142 mmol)、アセトニトリル (1.5 ml) / 水 (1.5 ml)、及びジクロロビス (トリフェニルホスフィン) - パラジウム (3 mg、0.003 mmol) の入った5 ml容のマイクロ波バイアルに、2 - アミノ - 3 - (5 - プロモ - 1 H - インドール - 3 - イル) - プロピオン酸 (0.020 g、0.071 mmol) を添加した。マイクロ波バイアルに蓋をし、マイクロ波照射下150 で5分間撹拌した。反応混合物を冷却し、シリジフィルターを通して濾過した後、YMC - Pack ODS 100 x 30 mm (内径) カラム (MeOH/H₂O/TFA溶媒系) を用いる逆相分取HPLCによって分離した。純度の高い画分を真空下で濃縮した。それから、生成物を5 mlの水に懸濁し、凍結乾燥させて、5 mgの純生成物2 - アミノ - 3 - [5 - (5 - フェニル - チオフェン - 2 - イル) - 1 H - インドール - 3 - イル] - プロ 40

ピオン酸を得た。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) : 3.21 ~ 3.26 (m, 2H)、4.25 (q, 1H)、7.15 ~ 7.35 (m, 8H)、7.58 (d, 2H)、7.82 (d, 1H)。

【0207】

5.49. (S)-2-アミノ-3-(4-(4-(4-フェノキシフェニル))-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル)プロパン酸の合成

H_2O : ジオキサン (5:1) 中における1-エチニル-4-フェノキシ-ベンゼン (126 mg, 0.65 mmol) と、(S)-3-(4-アジド-フェニル)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-プロピオン酸 (200 mg, 0.65 mg) との混合物を封管内、100 で終夜加熱した。反応の完了後、3N HCl (5 ml) を添加して、混合物を50 で2時間撹拌した。溶媒の除去により粗生成物を得て、それをMeOHに溶解し、分取HPLCによって精製して、45 mgの所望の生成物を得た (収率: 29%)。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) : (ppm) 3.2 (m, 1H)、3.4 (m, 1H)、4.3 (m, 1H)、6.9 (d, 2H)、7.0 (d, 2H)、7.2 (m, 1H)、7.3 (d, 2H)、7.4 ~ 7.55 (m, 6H)、8.0 (s, 1H)。

10

【0208】

5.50. (S)-2-アミノ-3-(4-(4-(4-(チオフェン-2-カルボキシアミド)フェニル))-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル)プロパン酸及び(S)-2-アミノ-3-(4-(5-(4-(チオフェン-2-カルボキシアミド)フェニル))-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル)プロパン酸の合成

20

5 mlの H_2O : ジオキサン (5:1) 中におけるチオフェン-2-カルボン酸 (4-エチル-フェニル)アミド (117 mg, 0.49 mmol) と、(S)-3-(4-アジド-フェニル)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-プロピオン酸 (150 mg, 0.49 mg) との混合物を封管内、100 で終夜加熱した。反応の完了後、3N HCl (5 ml) を添加して、混合物を50 で2時間撹拌した。溶媒の除去により粗生成物を得て、それをMeOHに溶解し、分取HPLCによって精製した。LCMS (保持時間) 及びNMRに従って、2つの位置異性体を得た (全収率: 70 mg, 66%)。

主生成物は(S)-2-アミノ-3-(4-(4-(4-(チオフェン-2-カルボキシアミド)フェニル))-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル)プロパン酸である。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) : 3.2 (m, 1H)、3.4 (m, 1H)、4.3 (m, 1H)、7.15 (m, 1H)、7.3 (d, 2H)、7.6 (m, 4H)、7.0 (m, 3H)、7.95 (d, 1H)、8.0 (s, 1H)。副生成物は(S)-2-アミノ-3-(4-(5-(4-(チオフェン-2-カルボキシアミド)フェニル))-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル)プロパン酸である。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) : 3.2 (m, 1H)、3.4 (m, 1H)、4.35 (m, 1H)、7.2 (m, 1H)、7.3 (d, 2H)、7.5 ~ 7.6 (m, 4H)、7.75 (m, 3H)、7.95 (d, 1H)、8.05 (s, 1H)。

30

40

【0209】

5.51. (S)-2-アミノ-3-(4-(2-アミノ-6-(フェニルエチニル)ピリミジン-4-イル)フェニル)プロパン酸の合成

2-アミノ-4,6-ジクロロピリミジン (0.180 g, 1.1 mmol)、トリメチル-フェニルエチニル-スタンナン (0.264 g, 1 mmol) をTHF (20 ml) に溶解し、混合物を65 で12時間撹拌した。LCMSによって反応の完了が示された。溶媒を除去し、残渣を以下の工程で直接使用した。

【0210】

粗中間体 (0.42 g)、L-p-ボロノ-フェニルアラニン (0.210 g, 1 mmol)、炭酸ナトリウム (0.210 g, 2 mmol)、及びジクロロビス(トリフェニ

50

ルホスフィン) - パラジウム (I I) (2 5 m g 、 0 . 0 3 6 m m o l) を、 1 0 m l 容のマイクロ波バイアル内の M e C N (3 m l) と H₂O (3 m l) との混合物に溶解した。バイアルを封止し、 1 5 0 で 6 分間、マイクロ波反応器内で攪拌した。混合物を濾過し、濾液を濃縮した。溶媒系として M e O H / H₂O / T F A を用いる分取 H P L C によって残渣を精製して、 T F A 塩として (S) - 2 - アミノ - 3 - [4 - (2 - アミノ - 6 - フェニルエチニル - ピリミジン - 4 - イル (- フェニル) - プロピオン酸を得た。 ¹ H - N M R (4 0 0 M H z , C D₃O D) : (p p m) 3 . 2 0 ~ 3 . 4 2 (m , 2 H) 、 4 . 3 1 (m , 1 H) 、 7 . 4 0 ~ 7 . 5 1 (m , 6 H) 、 7 . 6 2 (d , 2 H) 、 8 . 1 8 (d , 2 H) 。

【 0 2 1 1 】

10

5 . 5 2 . (S) - 2 - アミノ - 3 - (4 - { 2 - アミノ - 6 - [2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - (4 - ピリジン - 4 - イル - フェニル) - エトキシ] - ピリミジン - 4 - イル } - フェニル) - プロピオン酸の合成

フッ化テトラブチルアンモニウム (0 . 0 2 7 m l 、 テトラヒドロフラン溶液 (1 . 0 M)) を、 0 で 5 m l の T H F 中における 4 - ピリジン - 4 - イル - ベンズアルデヒド (5 0 0 m g 、 2 . 7 3 m m o l) 及びトリフルオロメチルトリメチルシラン (T M S C F₃) (4 8 5 μ l 、 3 . 2 8 m m o l) の溶液に添加した。得られた混合物を室温まで加温し、室温で 4 時間攪拌した。それから、反応混合物を 5 m l の 1 N H C l で処理し、室温で終夜攪拌した。溶媒を蒸発乾固させ、 9 m l の 1 M 炭酸ナトリウム水溶液を添加し、水相をクロロホルム (3 × 1 0 m l) で抽出し、合わせたクロロホルム層を水で洗浄し、 M g S O₄ で乾燥させた。有機溶媒を真空下で除去し、 3 6 0 m g の 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - (4 - ピリジン - 4 - イル - フェニル) エタノールを得た (収率 : 5 1 %) 。

20

【 0 2 1 2 】

2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - (4 - ピリジン - 4 - イル - フェニル) エタノール (1 0 0 m g 、 0 . 4 0 m m o l) と、 2 - アミノ - 4 , 6 - ジクロロピリミジン (6 0 m g 、 0 . 3 8 m m o l) と、炭酸セシウム (4 6 8 m g 、 1 . 4 4 m m o l) との混合物を 5 0 m l 容の封管内の 2 m l の 1 , 4 - ジオキサニンに溶解した。混合物を 1 1 0 で終夜加熱し、その後室温まで冷却して、 1 0 m l の酢酸エチルを添加した後、セライトを通して濾過した。濾液を濃縮し、 1 2 0 m g の 4 - クロロ - 6 - [2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - (4 - ピリジン - 4 - イル - フェニル) - エトキシ] - ピリミジン - 2 - イルアミンを得た (収率 : 8 0 %) 。

30

【 0 2 1 3 】

マイクロ波バイアル内で、 4 - クロロ - 6 - [2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - (4 - ピリジン - 4 - イル - フェニル) - エトキシ] - ピリミジン - 2 - イルアミン (3 0 m g 、 0 . 0 8 0 m m o l) 、 4 - ボロノ - L - フェニルアラニン (2 1 m g 、 0 . 0 9 8 m m o l) 及び 1 m l のアセトニトリル及び 0 . 7 m l の水をとともに混合した。それから、 0 . 3 m l の 1 N 炭酸ナトリウム水溶液を混合物に添加し、その後 5 モルパーセントのジクロロビス - (トリフェニルホスフィン) - パラジウム (I I) を添加した。反応容器を封止し、マイクロ波照射下 1 5 0 で 5 分間加熱した。冷却後、反応混合物を蒸発乾固させた。残渣を 2 . 5 m l のメタノールに溶解した後、分取 L C により精製して、 6 . 7 m g の (S) - 2 - アミノ - 3 - (4 - { 2 - アミノ - 6 - [2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - (4 - ピリミジン - 4 - イル - フェニル) - エトキシ] - ピリミジン - 4 - イル } - フェニル) - プロピオン酸を得た。 ¹ H N M R (4 0 0 M H z , C D₃O D) (p p m) 8 . 8 2 (s , 2 H) 、 8 . 2 6 (s , 2 H) 、 8 . 0 2 (d , J = 8 H z , 2 H) 、 7 . 9 7 (d , J = 8 . 4 H z , 2 H) 、 7 . 8 6 (d , J = 8 . 4 H z , 2 H) 、 7 . 4 5 (d , J = 8 H z , 2 H) 、 6 . 8 9 (q , J = 6 . 8 H z , 1 H) 、 6 . 8 1 (d , J = 2 H z , 1 H) 、 4 . 2 9 (t , J = 1 . 6 H z , 1 H) 、 3 . 3 9 (m , 1 H) 、 3 . 1 9 (m , 1 H) 。

40

【 0 2 1 4 】

50

5.53. (S)-2-アミノ-3-(4-{6-[2,2,2-トリフルオロ-1-(2-ピリジン-4-イル-フェニル)-エトキシ]-ピリミジン-4-イル}-フェニル)-プロピオン酸の合成

フッ化テトラブチルアンモニウム(0.027 ml、テトラヒドロフラン溶液(1.0 M))を、0 で5 mlのTHF中における2-ピリジン-4-イル-ベンズアルデヒド(500 mg、2.73 mmol)及びトリフルオロメチルトリメチルシラン(TMSCF₃)(485 µl、3.28 mmol)の溶液に添加した。形成された混合物を室温まで加温し、室温で4時間攪拌した。それから、反応混合物を5 mlの1 N HClで処理し、室温で終夜攪拌した。溶媒を蒸発乾固させ、9 mlの1 M 炭酸ナトリウム水溶液を添加し、水相をクロロホルム(3×10 ml)で抽出し、合わせた有機層を水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させた。有機溶媒を蒸発させ、300 mgの2,2,2-トリフルオロ-1-(2-ピリジン-4-イル-フェニル)エタノールを得た(収率:43%)。

【0215】

2,2,2-トリフルオロ-1-(2-ピリジン-4-イル-フェニル)エタノール(100 mg、0.40 mmol)と、4,6-ジクロロ-ピリミジン(54 mg、0.38 mmol)と、炭酸セシウム(468 mg、1.44 mmol)と、1,4-ジオキサソ(1 ml)との混合物。混合物を110 で終夜加熱した。反応混合物を室温まで冷却した。10 mlの酢酸エチルを添加した後、混合物をセライトを通して濾過した。濾液を濃縮し、110 mgの4-クロロ-6-[2,2,2-トリフルオロ-1-(2-ピリジン-4-イル-フェニル)-エトキシ]-ピリミジンを得た(収率:76%)。

【0216】

マイクロ波バイアル内で、4-クロロ-6-[2,2,2-トリフルオロ-1-(4-ピリジン-4-イル-フェニル)-エトキシ]-ピリミジン(30 mg、0.082 mmol)、4-ボロノ-L-フェニルアラニン(21 mg、0.098 mmol)、1 mlのアセトニトリル及び0.7 mlの水をともに混合した。それから、0.3 mlの1 N 炭酸ナトリウム水溶液を混合物に添加し、その後5モルパーセントのジクロロビス-(トリフェニルホスフィン)-パラジウム(II)を添加した。反応容器を封止し、マイクロ波照射下150 で5分間加熱した。冷却後、反応混合物を蒸発乾固させた。残渣を2.5 mlのメタノールに溶解した後、分取LCにより精製して、19 mgの(S)-2-アミノ-3-(4-{6-[2,2,2-トリフルオロ-1-(2-ピリジン-4-イル-フェニル)-エトキシ]-ピリミジン-4-イル}-フェニル)-プロピオン酸を得た。¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) (ppm) 8.94(d, J=6 Hz, 2H)、8.79(d, J=1.2 Hz, 1H)、8.15(m, 4H)、7.84(t, J=5.2 Hz, 1H)、7.62(m, 3H)、7.46(m, 3H)、6.66(q, J=6.4 Hz, 1H)、4.31(q, J=6 Hz, 1H)、3.41(m, 1H)、3.26(m, 1H)。

【0217】

5.54. (S)-2-アミノ-3-(4-{2-アミノ-6-[2,2,2-トリフルオロ-1-(2-(4-メチル-チオフェン-3-イル)-フェニル]-エトキシ}-ピリミジン-4-イル)-フェニル)-プロピオン酸の合成

マイクロ波バイアル内で、3-プロモ-4-メチル-チオフェン(653 mg、3.69 mmol)、2-ホルミルフェニルボロン酸(500 mg、3.36 mmol)及び7 mlのアセトニトリルをともに混合した。6.7 mlの1 N 炭酸ナトリウム水溶液を上記の溶液に添加し、その後5モルパーセントのジクロロビス-(トリフェニルホスフィン)-パラジウム(II)を添加した。反応容器を封止し、マイクロ波照射下150 で5分間加熱した。冷却後、50 mlの酢酸エチルを添加し、有機層を分離し、水で洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥させた。有機溶媒を蒸発させ、粗生成物を得て、それをISCOのCombiflashカラムにより精製して、530 mgの2-(4-メチル-チオフェン-3-イル)ベンズアルデヒドを得た(収率:78%)。

【0218】

10

20

30

40

50

フッ化テトラブチルアンモニウム (0.013 ml、テトラヒドロフラン溶液 (1.0 M)) を、0 で 5 ml の THF 中における 2 - (4 - メチルチオフェン - 3 - イル) - ベンズアルデヒド (260 mg、1.29 mmol) 及びトリフルオロメチルトリメチルシラン (TMS CF₃) (228 μl、1.54 mmol) の溶液に添加した。形成された混合物を室温まで加温し、室温で 4 時間攪拌した。その後、反応混合物を 5 ml の 1 N HCl で処理し、室温で終夜攪拌した。生成物を酢酸エチル (3 × 50 ml) で抽出した。有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。有機溶媒を蒸発させ、340 mg の 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - [2 - (4 - メチル - チオフェン - 3 - イル) - フェニル] - エタノールを得た (収率 97%)。

【0219】

2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - [2 - (4 - メチル - チオフェン - 3 - イル) - フェニル] - エタノール (100 mg、0.37 mmol) と、2 - アミノ - 4, 6 - ジクロロ - ピリミジン (54 mg、0.33 mmol) と、炭酸セシウム (481 mg、1.48 mmol) と、1, 4 - ジオキサン (1 ml) との混合物を 110 で終夜加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、10 ml の酢酸エチルを添加した。その後、混合物をセライトを通して濾過し、濾液を濃縮して、100 mg の 4 - クロロ - 6 - {2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - [2 - (4 - メチル - チオフェン - 3 - イル) - フェニル] - エトキシ} - ピリミジン - 2 - イルアミンを得た (収率: 76%)。

【0220】

マイクロ波バイアル内で、4 - クロロ - 6 - {2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - [2 - (4 - メチル - チオフェン - 3 - イル) - フェニル] - エトキシ} - ピリミジン - 2 - イルアミン (30 mg、0.075 mmol)、4 - ボロノ - L - フェニルアラニン (19 mg、0.09 mmol)、1 ml のアセトニトリル及び 0.7 ml の水を混合した。0.3 ml の 1 N 炭酸ナトリウム水溶液を混合物に添加し、その後 5 モルパーセントのジクロロビス - (トリフェニルホスフィン) - パラジウム (II) を添加した。反応容器を封止し、マイクロ波照射下 150 で 5 分間加熱した。冷却後、反応混合物を蒸発乾固させた。残渣を 2.5 ml のメタノールに溶解した後、分取 HPLC により精製して、15.1 mg の (S) - 2 - アミノ - 3 - (4 - {2 - アミノ - 6 - [2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - (2 - (4 - メチル - チオフェン - 3 - イル) - フェニル] - エトキシ} - ピリミジン - 4 - イル) - フェニル) - プロピオン酸を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) (ppm) 7.94 (d, J = 8 Hz, 2H)、7.80 (s, 1H)、7.50 (m, 5H)、7.25 (m, 2H)、7.03 (s, 1H)、6.94 (s, 1H)、4.31 (t, J = 5.6, 1H)、3.48 (m, 1H)、3.26 (m, 1H)、1.98 (s, 3H)。

【0221】

5.55. (S) - 2 - アミノ - 3 - (4 - {2 - アミノ - 6 - [2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - (2 - (5 - メチル - チオフェン - 3 - イル) - フェニル] - エトキシ} - ピリミジン - 4 - イル) - フェニル) - プロピオン酸の合成

マイクロ波バイアル内で、4 - ブロモ - 2 - メチル - チオフェン (653 mg、3.69 mmol)、2 - ホルミルフェニルボロン酸 (500 mg、3.36 mmol) 及び 7 ml のアセトニトリルを混合した。6.7 ml の 1 N 炭酸ナトリウム水溶液を上記の溶液に添加し、その後 5 モルパーセントのジクロロビス (トリフェニルホスフィン) - パラジウム (II) を添加した。反応容器を封止し、マイクロ波照射下 150 で 5 分間加熱した。冷却後、50 ml の酢酸エチルを添加し、有機層を分離し、水で洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥させ、有機溶媒を蒸発させて、残渣を ISCO により精製して、550 mg の 2 - (5 - メチル - チオフェン - 3 - イル) ベンズアルデヒドを得た (収率 81%)。

【0222】

フッ化テトラブチルアンモニウム (0.028 ml、テトラヒドロフラン溶液 (1.0 M)) を、0 で 10 ml の THF 中における 2 - (5 - メチルチオフェン - 3 - イル) - ベンズアルデヒド (550 mg、1.29 mmol) 及びトリフルオロメチルトリメチ

10

20

30

40

50

ルシラン (TMSCF₃) (483 μl、3.27 mmol) の溶液に添加した。形成された混合物を室温まで加温し、室温で4時間攪拌した。その後、反応混合物を10 mlの1 N HClで処理し、室温で終夜攪拌した。生成物を酢酸エチル (3 × 50 ml) で抽出した。有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。有機溶媒を蒸発させ、650 mgの2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - [2 - (5 - メチル - チオフェン - 3 - イル) - フェニル] - エタノールを得た (収率: 87%)。

【0223】

2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - [2 - (5 - メチル - チオフェン - 3 - イル) - フェニル] - エタノール (100 mg、0.37 mmol) と、2 - アミノ - 4, 6 - ジクロロ - ピリミジン (54 mg、0.33 mmol) と、炭酸セシウム (481 mg、1.48 mmol) と、1, 4 - ジオキサン (2 ml) との混合物を110 °Cで終夜加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、10 mlの酢酸エチルを添加した。その後、混合物をセライトを通して濾過し、濾液を濃縮して、90 mgの4 - クロロ - 6 - {2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - [2 - (5 - メチル - チオフェン - 3 - イル) - フェニル] - エトキシ} - ピリミジン - 2 - イルアミンを得た (収率: 68%)。

10

【0224】

マイクロ波バイアル内で、4 - クロロ - 6 - {2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - [2 - (5 - メチル - チオフェン - 3 - イル) - フェニル] - エトキシ} - ピリミジン - 2 - イルアミン (30 mg、0.075 mmol)、4 - ボロノ - L - フェニルアラニン (19 mg、0.09 mmol)、1 mlのアセトニトリル及び0.7 mlの水を混合した。0.3 mlの1 N 炭酸ナトリウム水溶液を混合物に添加し、その後5モルパーセントのジクロロビス - (トリフェニルホスフィン) - パラジウム (II) を添加した。反応容器を封止し、マイクロ波照射下150 °Cで5分間加熱した。冷却後、反応混合物を蒸発乾固させた。残渣を2.5 mlのメタノールに溶解した後、分取LCにより精製して、10.1 mgの(S) - 2 - アミノ - 3 - (4 - {2 - アミノ - 6 - [2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - (2 - (5 - メチル - チオフェン - 3 - イル) - フェニル] - エトキシ} - ピリミジン - 4 - イル} - フェニル) - プロピオン酸を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) (ppm) 7.83 (d, J = 8.4 Hz, 2H)、7.63 (d, J = 7.2 Hz, 1H)、7.34 (m, 4H)、7.26 (m, 1H)、7.12 (d, J = 1.2 Hz, 1H)、6.92 (q, J = 6.8, 1H)、6.82 (d, J = 1.2 Hz, 1H)、6.64 (s, 1H)、4.21 (t, J = 5.6 Hz, 1H)、3.29 (m, 1H)、3.20 (m, 1H)、2.47 (s, 3H)。

20

30

【0225】

5.56. (S) - 2 - アミノ - 3 - (4 - {2 - アミノ - 6 - [2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - (4 - フラン - 3 - イル - フェニル) - エトキシ] - ピリミジン - 4 - イル} - フェニル) - プロピオン酸の合成

マイクロ波バイアル内で、3 - プロモ - フラン (590 mg、4.02 mmol)、4 - ホルミルフェニルボロン酸 (600 mg、4.02 mmol) 及び7 mlのアセトニトリルを混合した。その後、8 mlの1 N 炭酸ナトリウム水溶液を混合物に添加し、その後5モルパーセントのジクロロビス (トリフェニルホスフィン) - パラジウム (II) を添加した。反応容器を封止し、マイクロ波照射下150 °Cで7分間加熱した。冷却後、50 mlの酢酸エチルを添加し、有機層を分離し、水で洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥させた。有機溶媒を蒸発させ、粗生成物を得て、それをISCOにより精製して、410 mgの4 - フラン - 3 - イル - ベンズアルデヒドを得た (収率: 60%)。

40

【0226】

フッ化テトラブチルアンモニウム (0.024 ml、テトラヒドロフラン溶液 (1.0 M)) を、0 °Cで5 mlのTHF中における4 - フラン - 3 - イル - ベンズアルデヒド (410 mg、2.38 mmol) 及びトリフルオロメチルトリメチルシラン (TMSCF₃) (423 μl、2.86 mmol) の溶液に添加した。形成された混合物を室温まで加温し、室温で4時間攪拌した。その後、反応混合物を5 mlの1 N HClで処理し、

50

室温で終夜攪拌した。生成物を酢酸エチル (3 × 50 ml) で抽出した。有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。有機溶媒を蒸発させ、480 mg の 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - (4 - フラン - 3 - イル - フェニル) - エタノールを得た (収率: 83%)

【0227】

2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - (4 - フラン - 3 - イル - フェニル) - エタノール (100 mg、0.4 mmol) と、2 - アミノ - 4, 6 - ジクロロ - ピリミジン (60 mg、0.36 mmol) と、炭酸セシウム (468 mg、1.44 mmol) と、1, 4 - ジオキサン (1 ml) との混合物を 110 で終夜加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、10 ml の酢酸エチルを添加した。その後、混合物をセライトを通して濾過し、濾液を濃縮して、110 mg の 4 - クロロ - 6 - [2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - (4 - フラン - 3 - イル - フェニル) - エトキシ] - ピリミジン - 2 - イルアミンを得た (収率: 72%)。

10

【0228】

マイクロ波バイアル内で、4 - クロロ - 6 - [2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - (4 - フラン - 3 - イル - フェニル) - エトキシ] - ピリミジン - 2 - イルアミン (30 mg、0.081 mmol)、4 - ボロノ - L - フェニルアラニン (20 mg、0.098 mmol)、1 ml のアセトニトリル及び 0.7 ml の水を混合した。その後、0.3 ml の 1 N 炭酸ナトリウム水溶液を混合物に添加し、その後 5 モルパーセントのジクロロビス - (トリフェニルホスフィン) - パラジウム (II) を添加した。反応容器を封止し、マイクロ波照射下 150 で 5 分間加熱した。冷却後、反応混合物を蒸発乾固させた。残渣を 2.5 ml のメタノールに溶解した後、分取 LC により精製して、7.2 mg の (S) - 2 - アミノ - 3 - (4 - {2 - アミノ - 6 - [2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - (4 - フラン - 3 - イル - フェニル) - エトキシ] - ピリミジン - 4 - イル} - フェニル) - プロピオン酸を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) (ppm) 7.96 (m, 3H)、7.61 (m, 5H)、6.81 (s, 1H)、6.77 (d, J = 6.8 Hz, 1H)、6.74 (d, J = 4.8 Hz, 1H)、4.27 (q, J = 5.6 Hz, 1H)、3.36 (m, 1H)、3.21 (m, 1H)。

20

【0229】

5.57. (S) - 2 - アミノ - 3 - [4 - {2 - アミノ - 6 - {1 - [2 - (5 - ジメチルアミノメチル - フラン - 2 - イル) - フェニル] - 2, 2, 2 - トリフルオロ - エトキシ} - ピリミジン - 4 - イル} - フェニル] - プロピオン酸の合成

30

トリアセトキシホウ化水素ナトリウム (844 mg、4 mmol) を、10 ml の 1, 2 - ジクロロエタン (DCE) 中における 5 - ブロモ - フラン - 2 - カルバルデヒド (350 mg、2 mmol) 及びジメチルアミン (2 ml、THF 溶液 (2 M)) の溶液に添加した。その後 0.2 ml の HOAc を添加した。混合物を室温で終夜攪拌した後、15 ml の DCE を添加した。有機相を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒をロータリーエバポレータにより除去し、400 mg の (5 - ブロモ - フラン - 2 - イルメチル) - ジメチル - アミンを得た (収率: 97%)。

【0230】

40

マイクロ波バイアル内で、(5 - ブロモ - フラン - 2 - イルメチル) - ジメチル - アミン (385 mg、1.88 mmol)、2 - ホルミルフェニルボロン酸 (288 mg、1.93 mmol) 及び 3.7 ml のアセトニトリルを混合した。その後、3.7 ml の 1 N 炭酸ナトリウム水溶液を混合物に添加し、その後 5 モルパーセントのジクロロビス (トリフェニルホスフィン) - パラジウム (II) を添加した。反応容器を封止し、マイクロ波照射下 150 で 5 分間加熱した。冷却後、20 ml の 1 N HCl を添加した。混合物を酢酸エチル (3 × 10 ml) で抽出し、酢酸エチル層を廃棄した。1 N NaOH 溶液を水相に添加し、pH を 10 に調整した後、酢酸エチル (3 × 20 ml) で抽出した。合わせた有機層を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を蒸発させ、300 mg の 2 - (4 - ジメチルアミノメチル - シクロペンタ - 1, 3 - ジエニル) - ベンズア

50

ルデヒドを得た（収率：69%）。

【0231】

フッ化テトラブチルアンモニウム（0.013 ml、テトラヒドロフラン溶液（1.0 M））を、0 で5 mlのTHF中における2 -（4 -ジメチルアミノメチル - シクロペンタ - 1, 3 - ジエニル） - ベンズアルデヒド（287 mg、1.25 mmol）及びトリフルオロメチルトリメチルシラン（TMS CF₃）（222 μl、1.5 mmol）の溶液に添加した。形成された混合物を室温まで加温し、室温で4時間攪拌した。その後、反応混合物を5 mlの1 N HClで処理し、室温で終夜攪拌した。生成物を酢酸エチル（3 × 50 ml）で抽出した。有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。有機溶媒を蒸発させ、250 mgの1 - [2 -（5 -ジメチルアミノメチル - フラン - 2 - イル） - フェニル] - 2, 2, 2 - トリフルオロ - エタノールを得た（収率66%）。

10

【0232】

1 - [2 -（5 -ジメチルアミノメチル - フラン - 2 - イル） - フェニル] - 2, 2, 2 - トリフルオロ - エタノール（225 mg、0.75 mmol）と、2 - アミノ - 4, 6 - ジクロロ - ピリミジン（111 mg、0.67 mmol）と、炭酸セシウム（978 mg、3.01 mmol）と、1, 4 - ジオキサソ（3 ml）との混合物を110 で終夜加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、10 mlの酢酸エチルを添加した。その後、混合物をセライトを通して濾過し、濾液を濃縮して、110 mgの4 - クロロ - 6 - {1 - [2 -（5 -ジメチルアミノメチル - フラン - 2 - イル） - フェニル] 2, 2, 2 - トリフルオロ - エトキシ} - ピリミジン - 2 - イルアミンを得た（収率87%）。

20

【0233】

マイクロ波バイアル内で、4 - クロロ - 6 - {1 - [2 -（5 -ジメチルアミノメチル - フラン - 2 - イル） - フェニル] 2, 2, 2 - トリフルオロ - エトキシ} - ピリミジン - 2 - イルアミン（37 mg、0.087 mmol）、4 - ボロノ - L - フェニルアラニン（22 mg、0.10 mmol）、1 mlのアセトニトリル及び0.7 mlの水を混合した。その後、0.3 mlの1 N 炭酸ナトリウム水溶液を添加し、その後5モルパーセントのジクロロビス（トリフェニルホスフィン） - パラジウム（II）を添加した。反応容器を封止し、マイクロ波照射下150 で5分間加熱した。冷却後、反応混合物を蒸発乾固させた。残渣を2.5 mlのメタノールに溶解した後、分取LCにより精製して、16 mgの（S） - 2 - アミノ - 3 - [4 - {2 - アミノ - 6 - {1 - [2 -（5 -ジメチルアミノメチル - フラン - 2 - イル） - フェニル] - 2, 2, 2 - トリフルオロ - エトキシ} - ピリミジン - 4 - イル） - フェニル] - プロピオン酸を得た。¹H NMR（400 MHz, CD₃OD）（ppm）7.88（d, J = 8.4 Hz, 2H）、7.71（d, J = 7.6 Hz, 1H）、7.62（d, J = 7.6 Hz, 1H）、7.42（m, 2H）、7.40（d, J = 1.6 Hz, 2H）、7.34（d, J = 8.4 Hz, 1H）、6.89（q, J = 3.6 Hz, 2H）、6.66（s, 1H）、4.54（s, 2H）、4.20（q, J = 6 Hz, 1H）、3.3（m, 1H）、3.14（m, 1H）、2.84（s, 6H）。

30

【0234】

5.58. （S） - 2 - アミノ - 3 - [4 -（2 - アミノ - 6 - {1 - [2 -（6 - シアノ - ピリジン - 3 - イル） - フェニル] - 2, 2, 2 - トリフルオロ - エトキシ} - ピリミジン - 4 - イル） - フェニル] - プロピオン酸の合成

40

マイクロ波バイアル内で、5 -（4, 4, 5, 5 - テトラメチル - [1, 3, 2] ジオキサボロラン - 2 - イル） - ピリジン - 2 - カルボニトリル（279 mg、1.51 mmol）、2 - ブロモ - ベンズアルデヒド（230 mg、1 mmol）及び2 mlのアセトニトリルを混合した。その後、2 mlの1 N 炭酸ナトリウム水溶液を添加し、その後5モルパーセントのジクロロビス（トリフェニルホスフィン） - パラジウム（II）を添加した。反応容器を封止し、マイクロ波照射下100 で10分間加熱した。冷却後、50 mlの酢酸エチルを添加し、有機層を分離し、水で洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥させた。有機溶媒を蒸発させ、粗生成物を得て、それをISCOにより精製して、150 mgの5

50

- (2 - ホルミル - フェニル) - ピリジン - 2 - カルボニトリルを得た (収率 72%)。

【0235】

フッ化テトラブチルアンモニウム (5.3 μl、テトラヒドロフラン溶液 (1.0 M)) を、0 で 5 ml の THF 中における 5 - (2 - ホルミル - フェニル) - ピリジン - 2 - カルボニトリル (110 mg、0.53 mmol) 及びトリフルオロメチルトリメチルシラン (120 μl、0.81 mmol) の溶液に添加した。形成された混合物を室温まで加温し、室温で 4 時間攪拌した。その後、反応混合物を 5 ml の 1 N HCl で処理し、室温で終夜攪拌した。生成物を酢酸エチル (3 × 50 ml) で抽出した。有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。有機溶媒を蒸発させ、140 mg の 5 - [2 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシ - エチル) - フェニル] - ピリジン - 2 - カルボニトリルを得た (収率 95%)。

10

【0236】

5 - [2 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシ - エチル) - フェニル] - ピリジン - 2 - カルボニトリル (46 mg、0.165 mmol) と、(S) - 3 - [4 - (2 - アミノ - 6 - クロロ - ピリミジン - 4 - イル) - フェニル] - 2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - プロピオン酸 (59 mg、0.15 mmol) と、炭酸セシウム (195 mg、0.6 mmol) と、1, 4 - ジオキサン (1 ml) との混合物を 110 で終夜加熱した。反応混合物を室温まで冷却した後、5 ml の水に注いだ。1 N HCl を添加し、pH を 4.5 に調整して、水相を酢酸エチル (3 × 10 ml) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を蒸発させ、80 mg の粗 (S) - 3 - [4 - (2 - アミノ - 6 - {1 - [2 - (6 - シアノピリジン - 3 - イル) - フェニル] - 2, 2, 2 - トリフルオロ - エトキシ} - ピリミジン - 4 - イル) - フェニル] - 2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - プロピオン酸を得た (収率 84%)。

20

【0237】

80 mg の (S) - 3 - [4 - (2 - アミノ - 6 - {1 - [2 - (6 - シアノピリジン - 3 - イル) - フェニル] - 2, 2, 2 - トリフルオロ - エトキシ} - ピリミジン - 4 - イル) - フェニル] - 2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - プロピオン酸をジクロロメタン (5 ml) 中における 30% トリフルオロ酢酸の溶液に溶解した。混合物を室温で 1 時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残渣を分取 HPLC で精製して、12.6 mg の (S) - 2 - アミノ - 3 - [4 - (2 - アミノ - 6 - {1 - [2 - (6 - シアノ - ピリジン - 3 - イル) - フェニル] - 2, 2, 2 - トリフルオロ - エトキシ} - ピリミジン - 4 - イル) - フェニル] - プロピオン酸を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) (ppm) 8.86 (s, 1H)、8.17 (d, J = 2 Hz, 1H)、8.15 (d, J = 2 Hz, 1H)、7.96 (m, 2H)、7.59 (m, 1H)、7.36 (m, 3H)、6.7 (s, 1H)、6.65 (d, J = 6.8 Hz, 1H)、4.25 (m, 1H)、3.47 (m, 1H)、3.23 (m, 1H)。

30

【0238】

5.59. (S) - 2 - アミノ - 3 - (4 - {2 - アミノ - 6 - [2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - (2 - イミダゾール - 1 - イル - フェニル) - エトキシ] - ピリミジン - 4 - イル} - フェニル) - プロピオン酸の合成

40

THF (8 ml) 中における 2 - イミダゾール - 1 - イル - ベンズアルデヒド (0.344 g、2 mmol) に、トリフルオロメチルトリメチルシラン (0.341 g、2.4 mmol) を添加した。反応混合物を 0 ~ 5 (氷水浴) まで冷却し、フッ化テトラブチルアンモニウム (0.035 ml、0.035 mmol、THF 溶液 (1 M)) を添加した。氷浴を取り外し、混合物を室温で 6 時間攪拌した。2 N HCl (5 ml) を添加し、反応混合物を室温で 3 時間更に攪拌した。溶媒を減圧下でのロータリーエバポレータで除去した。粗残渣を DCM (30 ml) に溶解し、水 (20 ml)、ブライン (20 ml) で洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を除去し、粗 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - (2 - イミダゾール - 1 - イル - フェニル) - エタノール (0.45 g

50

、93%)を得て、それを直接次の工程に使用した。

【0239】

2-アミノ-4,6-ジクロロピリミジン(0.107g、0.65mmol)、2,2,2-トリフルオロ-1-(2-イミダゾール-1-イル-フェニル)-エタノール(0.157g、0.65mmol)及びNaH(0.03g、0.78mmol)を窒素下で無水THF(10ml)に添加した。反応物を40~45で6時間攪拌した後、室温まで冷却し、水(0.2ml)でクエンチした。反応混合物を濃縮し、粗4-クロロ-6-[2,2,2-トリフルオロ-1-(2-イミダゾール-1-イル-フェニル)-エトキシ]-ピリミジン-2-イルアミン(0.24g、LCMSによる純度90%超)を得て、それを直接以下の工程に使用した。

10

【0240】

上記の粗中間体(0.24g)、L-p-ボロノ-フェニルアラニン(0.140g、0.67mmol)、炭酸ナトリウム(0.14g、1.32mmol)及びジクロロピス(トリフェニルホスフィン)-パラジウム(II)(15mg、0.021mmol)をマイクロ波バイアル内のMeCN(2.0ml)とH₂O(2.0ml)との混合物に溶解した。反応混合物を封止し、マイクロ波反応器内、150で6分間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を濃縮した。残渣をMeOH及びH₂O(1:1)に溶解し、溶媒系としてMeOH/H₂O/TFAを用いる分取HPLCにより精製して、TFA塩として(S)-2-アミノ-3-(4-[2-アミノ-6-[2,2,2-トリフルオロ-1-(2-イミダゾール-1-イル-フェニル)-エトキシ]-ピリミジン-4-イル]-フェニル)-プロピオン酸を得た。LCMS:M+1=499。¹H-NMR(400MHz, CD₃OD): (ppm) 3.20~3.41(m, 2H)、4.30(t, 1H)、6.61(m, 1H)、6.88(s, 1H)、7.48(d, 2H)、7.69(d, 1H)、7.72~7.81(m, 2H)、7.83(m, 1H)、7.98(m, 3H)、8.02(m, 1H)、9.40(m, 1H)。

20

【0241】

5.60. (S)-2-アミノ-3-(4-{6-[2,2,2-トリフルオロ-1-(2-ピラゾール-1-イル-フェニル)-エトキシ]-ピリミジン-4-イル}-フェニル)-プロピオン酸の合成

THF(8ml)中における2-ピラゾール-1-イル-ベンズアルデヒド(0.344g、2mmol)に、トリフルオロメチルトリメチルシラン(0.341g、2.4mmol)を添加した。混合物を0~5(氷水浴)まで冷却し、フッ化テトラ-n-ブチルアンモニウム(0.035ml、0.035mmol、THF溶液(1M))を添加した。氷浴を取り外し、混合物を室温で6時間攪拌した。2N HCl(5ml)を添加し、反応混合物を室温で3時間更に攪拌した。溶媒を減圧下でのロータリーエバポレータで除去した。残渣をDCM(30ml)に溶解し、水(20ml)、ブライン(20ml)で洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を真空下で除去し、粗2,2,2-トリフルオロ-1-(2-ピラゾール-1-イル-フェニル)-エタノール(0.45g、93%)を得て、それを直接以下の実験に使用した。

30

【0242】

4,6-ジクロロピリミジン(0.082g、0.55mmol)、2,2,2-トリフルオロ-1-(2-ピラゾール-1-イル-フェニル)-エタノール(0.121g、0.50mmol)、NaH(0.03g、0.78mmol)を窒素雰囲気下で無水THF(10ml)に添加した。反応物を40~45で6時間攪拌した後、室温まで冷却し、水(0.2ml)でクエンチした。反応混合物を濃縮し、粗4-クロロ-6-[2,2,2-トリフルオロ-1-(2-ピラゾール-1-イル-フェニル)-エトキシ]-ピリミジン(0.20g、LCMSによる純度90%超)を得て、それを直接以下の工程に使用した。

40

【0243】

粗中間体(0.20g)、L-p-ボロノ-フェニルアラニン(0.105g、0.5

50

0 mmol)、炭酸ナトリウム(0.105 g、1 mmol)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)-パラジウム(II)(15 mg、0.021 mmol)をマイクロ波バイアル内のMeCN(2.0 ml)とH₂O(2.0 ml)との混合物に溶解した。バイアルを封止し、反応混合物をマイクロ波反応器内、150 で6分間加熱した。混合物を濾過し、濾液を濃縮した。残渣をMeOH及びH₂O(1:1)に溶解した後、溶媒系としてMeOH/H₂O/TFAを用いる分取HPLCにより精製して、TFA塩として(S)-2-アミノ-3-(4-[6-[2,2,2-トリフルオロ-1-(2-ピラゾール-1-イル)-フェニル]-エトキシ]-ピリミジン-4-イル)-フェニル-プロピオン酸を得た。LCMS:M+1=484。¹H-NMR(400 MHz, CD₃OD): (ppm) 3.20~3.40(m, 2H)、4.30(t, 1H)、6.63(s, 1H)、7.10(m, 1H)、7.50(m, 3H)、7.60(m, 3H)、7.84(m, 2H)、8.16(m, 3H)、8.68(s, 1H)。

10

【0244】

5.61. (S)-2-アミノ-3-[4-(2-アミノ-6-{2,2,2-トリフルオロ-1-[2-(3-トリフルオロメチル-ピラゾール-1-イル)-フェニル]-エトキシ}-ピリミジン-4-イル)-フェニル]-プロピオン酸の合成

2,2,2-トリフルオロ-1-(2-ヨード-フェニル)-エタノール(0.331 g、1.1 mmol)、3-トリフルオロメチルピラゾール(0.136 g、1.0 mmol)、CuI(0.019 g、0.1 mmol)、K₂CO₃(0.290 g、2.1 mmol)、(1R,2R)-N,N-ジメチル-シクロヘキサン-1,2-ジアミン(0.028 g、0.2 mmol)及びトルエン(10 ml)を20 ml容の圧力管内で混ぜ合わせた。混合物を130 (油浴温度)で12時間加熱した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、H₂O(2×20 ml)、ブラインで洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒の除去により粗生成物を得て、それを溶媒としてヘキサン中における5%から10%への酢酸エチルを用いるISCOのカラムクロマトグラフィにより精製して、140 mgの2,2,2-トリフルオロ-1-[2-(3-トリフルオロメチル-ピラゾール-1-イル)-フェニル]-エタノールを得た。

20

【0245】

2-アミノ-4,6-ジクロロピリミジン(0.074 g、0.45 mmol)、2,2,2-トリフルオロ-1-[2-(3-トリフルオロメチル-ピラゾール-1-イル)-フェニル]-エタノール(0.140 g、0.45 mmol)及びNaH(0.022 g、0.59 mmol)を窒素雰囲気下で無水THF(10 ml)に添加した。反応物を40~45 で6時間攪拌した後、室温まで冷却し、水(0.2 ml)でクエンチした。反応混合物を濃縮し、粗4-クロロ-6-[2,2,2-トリフルオロ-1-[2-(3-トリフルオロメチル-ピラゾール-1-イル)-フェニル]-エトキシ]-ピリミジン-2-イルアミン(0.21 g、LCMSによる純度90%超)を得て、それを直接次の工程に使用した。

30

【0246】

粗中間体(0.21 g)、L-p-ボロノ-フェニルアラニン(0.1 g、0.48 mmol)、炭酸ナトリウム(0.1 g、0.94 mmol)、及びジクロロビス(トリフェニルホスフィン)-パラジウム(II)(15 mg、0.021 mmol)をマイクロ波バイアル内のMeCN(2.0 ml)とH₂O(2.0 ml)との混合物に溶解した。バイアルを封止し、反応混合物をマイクロ波反応器内、150 で6分間加熱した。反応混合物を濾過し、濾液を濃縮し、粗生成物を得て、それをMeOH及びH₂O(1:1)に溶解し、溶媒系としてMeOH/H₂O/TFAを用いる分取HPLCにより精製して、TFA塩として(S)-2-アミノ-3-[4-(2-アミノ-6-[2,2,2-トリフルオロ-1-(2-(3-トリフルオロメチル-ピラゾール-1-イル)-フェニル)-エトキシ]-ピリミジン-4-イル)-フェニル]-プロピオン酸を得た。LCMS:M+1=567。¹H-NMR(400 MHz, CD₃OD): (ppm) 3.2(m, 1H)、3.35(m, 1H)、4.30(t, 1H)、6.80(s, 1H)、6.8

40

50

5 (m, 1H)、6.98 (d, 1H)、7.45 (d, 2H)、7.59 (m, 1H)、7.68 (m, 2H)、7.88 (m, 1H)、7.95 (d, 2H)、8.20 (1H)。

【0247】

5.62. (S)-2-アミノ-3-[4-(2-アミノ-6-{1-[2-(3,5-ジメチル-ピラゾール-1-イル)-フェニル]-2,2,2-トリフルオロ-エトキシ}-ピリミジン-4-イル)-フェニル]-プロピオン酸の合成

2,2,2-トリフルオロ-1-(2-ヨード-フェニル)-エタノール(0.331g、1.1mmol)、3,5-ジメチルピラゾール(0.096g、1.0mmol)、CuI(0.019g、0.1mmol)、K₂CO₃(0.290g、2.1mmol)、(1R,2R)-N,N-ジメチル-シクロヘキサン-1,2-ジアミン(0.028g、0.2mmol)及びトルエン(10ml)を20ml容の圧力管内で混ぜ合わせ、混合物を130(油浴温度)で12時間加熱した。混合物を酢酸エチルで希釈し、H₂O(2×20ml)、ブラインで洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒の除去により粗生成物を得て、それを溶媒としてヘキサン中における5%~10%の酢酸エチルを用いるISCOのカラムクロマトグラフィにより精製して、1-[2-(3,5-ジメチル-ピラゾール-1-イル)-フェニル]-2,2,2-トリフルオロ-エタノール(120mg)を得た。

10

【0248】

2-アミノ-4,6-ジクロロピリミジン(0.074g、0.45mmol)、1-[2-(3,5-ジメチル-ピラゾール-1-イル)-フェニル]-2,2,2-トリフルオロ-エタノール(0.120g、0.45mmol)、NaH(0.022g、0.59mmol)を窒素雰囲気下で無水THF(10ml)に添加した。反応物を40~45で6時間攪拌した後、室温まで冷却し、水(0.2ml)でクエンチした。反応混合物を濃縮し、粗4-クロロ-6-{1-[2-(3,5-ジメチル-ピラゾール-1-イル)-フェニル]-2,2,2-トリフルオロ-エトキシ}-ピリミジン-2-イルアミン(0.195g、LCMSによる純度90%超)を得て、それを直接以下の工程に使用した。

20

【0249】

粗中間体(0.195g)、L-p-ボロノ-フェニルアラニン(0.10g、0.48mmol)、炭酸ナトリウム(0.10g、0.95mmol)、及びジクロロビス(トリフェニルホスフィン)-パラジウム(II)(15mg、0.021mmol)をマイクロ波バイアル内のMeCN(2.0ml)とH₂O(2.0ml)との混合物に溶解した。バイアルを封止し、反応混合物をマイクロ波反応器内、150で6分間加熱した。混合物を濾過し、濾液を濃縮し、粗生成物を得て、それをMeOH及びH₂O(1:1)に溶解し、溶媒系としてMeOH/H₂O/TFAを用いる分取HPLCにより精製して、TFA塩として(S)-2-アミノ-3-[4-(2-アミノ-6-[1-(2-(3,5-ジメチル-ピラゾール-1-イル)-フェニル]-2,2,2-トリフルオロ-エトキシ}-ピリミジン-4-イル)-フェニル]-プロピオン酸を得た。LCMS:M+1=527。¹H-NMR(400MHz,CD₃OD):(ppm)4.32(t,1H)、3.39(m,1H)、3.25(m,1H)、2.30(s,3H)、2.10(s,3H)、7.92(m,3H)、7.68(m,2H)、7.50(d,2H)、7.42(m,1H)、6.92(m,1H)、6.89(s,1H)、6.17(s,1H)。

30

40

【0250】

5.63. (S)-2-アミノ-3-[4-(2-アミノ-6-{2,2,2-トリフルオロ-1-[2-(3-フェニル-ピラゾール-1-イル)-フェニル]-エトキシ}-ピリミジン-4-イル)-フェニル]-プロピオン酸の合成

2,2,2-トリフルオロ-1-(2-ヨード-フェニル)-エタノール(0.331g、1.1mmol)、3-フェニルピラゾール(0.144g、1.0mmol)、C

50

uI (0.019 g、0.1 mmol)、K₂CO₃ (0.290 g、2.1 mmol)、(1R, 2R)-N, N'-ジメチル-シクロヘキサン-1, 2-ジアミン (0.028 g、0.2 mmol) 及びトルエン (10 ml) を20 ml容の圧力管内に取り、混合物を130 (油浴温度) で12時間加熱した。混合物を酢酸エチルで希釈し、H₂O (2×20 ml)、ブラインで洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒の除去により粗生成物を得て、それを溶媒としてヘキサン中における5%~10%の酢酸エチルを用いるISCOのカラムクロマトグラフィにより精製して、2, 2, 2-トリフルオロ-1-[2-(3-フェニル-ピラゾール-1-イル)-フェニル]-エタノール (75 mg) を得た。

【0251】

2-アミノ-4, 6-ジクロロピリミジン (0.041 g、0.25 mmol)、2, 2, 2-トリフルオロ-1-[2-(3-フェニル-ピラゾール-1-イル)-フェニル]-エタノール (0.070 g、0.22 mmol) 及びNaH (0.012 g、0.31 mmol) を窒素雰囲気下で無水THF (7 ml) に添加した。反応物を40~45で6時間攪拌した後、室温まで冷却し、水 (0.04 ml) でクエンチした。反応混合物を濃縮し、粗4-クロロ-6-{2, 2, 2-トリフルオロ-1-[2-(3-フェニル-ピラゾール-1-イル)-フェニル]-エトキシ}-ピリミジン-2-イルアミン (0.110 g、LCMSによる純度90%超) を得て、それを直接以下の工程に使用した。

【0252】

粗中間体 (0.110 g)、L-p-ボロノ-フェニルアラニン (0.050 g、0.24 mmol)、炭酸ナトリウム (0.050 g、0.48 mmol)、及びジクロロピス(トリフェニルホスフィン)-パラジウム (II) (8 mg、0.010 mmol) をマイクロ波バイアル内のMeCN (2.0 ml) とH₂O (2.0 ml) との混合物に溶解した。バイアルを封止し、反応混合物をマイクロ波反応器内、150で6分間加熱した。混合物を濾過し、濾液を濃縮し、粗生成物を得て、それをMeOH及びH₂O (1:1) に溶解し、溶媒系としてMeOH/H₂O/TFAを用いる分取HPLCにより精製して、TFA塩として(S)-2-アミノ-3-[4-(2-アミノ-6-{2, 2, 2-トリフルオロ-1-[2-(3-フェニル-ピラゾール-1-イル)-フェニル]-エトキシ}-ピリミジン-4-イル)-フェニル]-プロピオン酸を得た。LCMS: M+1=575。¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): (ppm) 3.20 (m, 1H)、3.38 (m, 1H)、4.30 (t, 1H)、6.80 (s, 1H)、7.00 (s, 1H)、7.30~7.48 (m, 7H)、7.62 (m, 3H)、7.90 (m, 4H)、8.10 (s, 1H)。

【0253】

5.64. (S)-2-アミノ-3-[4-(2-アミノ-6-{2, 2, 2-トリフルオロ-1-[5-メトキシ-2-(4-メチル-ピラゾール-1-イル)-フェニル]-エトキシ}-ピリミジン-4-イル)-フェニル]-プロピオン酸の合成

1-(2-ブromo-5-メトキシ-フェニル)-2, 2, 2-トリフルオロ-エタノール (0.570 g、2.0 mmol)、4-メチルピラゾール (0.164 g、2.0 mmol)、CuI (0.057 g、0.3 mmol)、K₂CO₃ (0.580 g、4.2 mmol)、(1R, 2R)-N, N'-ジメチル-シクロヘキサン-1, 2-ジアミン (0.071 g、0.5 mmol) 及びトルエン (10 ml) を20 ml容の圧力管内で混ぜ合わせ、混合物を130 (油浴温度) で12時間加熱した。混合物を酢酸エチルで希釈し、H₂O (2×20 ml)、ブラインで洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒の除去により粗生成物を得て、それを溶媒としてヘキサン中における5%~10%の酢酸エチルを用いるISCOのカラムクロマトグラフィにより精製して、2, 2, 2-トリフルオロ-1-[5-メトキシ-2-(4-メチル-ピラゾール-1-イル)-フェニル]-エタノール (90 mg) を得た。

【0254】

2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - [5 - メトキシ - 2 - (4 - メチル - ピラゾール - 1 - イル) - フェニル] - エタノール (0 . 0 9 0 g、0 . 3 1 m m o l)、(S) - 3 - [4 - (2 - アミノ - 6 - クロロ - ピリミジン - 4 - イル) - フェニル] - 2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - プロピオン酸 (0 . 1 2 2 g、0 . 3 1 m m o l)、1, 4 - ジオキサン (2 m l)、C s ₂ C O ₃ (0 . 5 0 3 g、1 . 5 5 m m o l) をマイクロ波バイアル内で混ぜ合わせ、1 8 0 °C に 4 5 分間加熱した。混合物を濾過し、濃縮した。残渣に、D C M (5 0 m l) 中における 5 % メタノールを添加した。混合物を濾過した。濾液を濃縮し粗生成物を得て、それを D C M (3 0 m l) 中における 2 0 % T F A に取り、室温で 3 0 分間撹拌した。L C M S により、反応の完了とともに所望の生成物が示された。反応混合物を濃縮し粗生成物を得て、それを M e O H 及び H ₂ O (1 : 1) に溶解し、溶媒系として M e O H / H ₂ O / T F A を用いる分取 H P L C により精製して、(S) - 2 - アミノ - 3 - [4 - (2 - アミノ - 6 - { 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - [5 - メトキシ - 2 - (4 - メチル - ピラゾール - 1 - イル) - フェニル] - エトキシ } - ピリミジン - 4 - イル) - フェニル] - プロピオン酸を得た。

10

L C M S : M + 1 = 5 4 3。 ¹ H - N M R (4 0 0 M H z , C D ₃ O D) : (p p m) 2 . 2 0 (s , 3 H)、3 . 2 2 (m , 1 H)、3 . 4 0 (m , 1 H)、3 . 8 4 (s , 3 H)、4 . 3 5 (t , 1 H)、6 . 8 4 (s , 1 H)、6 . 9 8 (m , 1 H)、7 . 1 8 (m , 1 H)、7 . 2 6 (m , 1 H)、7 . 4 0 (d , 1 H)、7 . 4 8 (d , 2 H)、7 . 6 6 (d , 2 H)、7 . 9 6 (d , 2 H)。

20

【 0 2 5 5 】

5 . 6 5 . (S) - 2 - アミノ - 3 - [4 - (2 - アミノ - 6 - { (R) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - [2 - (3 - メチル - ピラゾール - 1 - イル) - フェニル] - エトキシ } - ピリミジン - 4 - イル) - フェニル] - プロピオン酸の合成

R - 1 - (2 - ブロモ - フェニル) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - エタノール (1 . 5 3 g、6 m m o l)、3 - メチルピラゾール (0 . 4 9 2 g、6 m m o l)、C u I (0 . 4 5 6 g、2 . 4 m m o l)、K ₂ C O ₃ (2 . 0 7 g、1 5 m m o l)、(1 R , 2 R) - N , N - ジメチル - シクロヘキサン - 1, 2 - ジアミン (0 . 1 7 0 g、1 . 2 m m o l) 及びトルエン (1 0 m l) を 2 0 m l 容の圧力管内で混ぜ合わせ、混合物を 1 3 0 °C (油浴温度) で 1 2 時間加熱した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、H ₂ O (2 × 2 0 m l)、ブラインで洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒の除去により粗生成物を得て、それを溶媒としてヘキサン中における 5 % ~ 1 0 % の酢酸エチルを用いる I S C O のカラムクロマトグラフィにより精製して、R - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - [2 - (3 - メチル - ピラゾール - 1 - イル) - フェニル] - エタノール (1 . 8 g) を得た。

30

【 0 2 5 6 】

2 - アミノ - 4, 6 - ジクロロピリミジン (1 . 2 g、7 . 4 m m o l)、R - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - [2 - (3 - メチル - ピラゾール - 1 - イル) - フェニル] - エタノール (1 . 8 g、7 . 0 3 m m o l) 及び N a H (0 . 3 8 0 g、1 0 m m o l) を窒素雰囲気下で無水 T H F (4 0 m l) に添加した。反応物を 4 0 ~ 4 5 °C で 6 時間撹拌した後、室温まで冷却し、水 (0 . 1 m l) でクエンチした。反応混合物を濃縮し、4 - クロロ - 6 - { R - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - [2 - (3 - メチル - ピラゾール - 1 - イル) フェニル] - エトキシ } - ピリミジン - 2 - イルアミン (3 . 0 g、L C M S による純度 9 0 % 超) を得て、それを直接以下の工程に使用した。

40

【 0 2 5 7 】

粗中間体 (0 . 7 5 0 g)、L - p - ボロノ - フェニルアラニン (0 . 4 2 0 g、2 . 0 m m o l)、炭酸ナトリウム (0 . 4 3 0 g、4 . 0 m m o l)、及びジクロロビス (トリフェニルホスフィン) - パラジウム (I I) (3 0 m g、0 . 0 4 3 m m o l) をマイクロ波バイアル内の M e C N (7 . 0 m l) と H ₂ O (7 . 0 m l) との混合物に溶解した。バイアルを封止し、反応混合物をマイクロ波反応器内、1 5 0 °C で 7 分間加熱した。混合物を濾過し、濾液を濃縮し、粗生成物を得て、それを M e O H 及び H ₂ O (1 : 1

50

)に溶解し、溶媒系としてMeOH/H₂O/TFAを用いる分取HPLCにより精製して、TFA塩として(S)-2-アミノ-3-[4-(2-アミノ-6-{R-2,2,2-トリフルオロ-1-[2-(3-メチル-ピラゾール-1-イル)-フェニル]-エトキシ}-ピリミジン-4-イル)-フェニル]-プロピオン酸を得た。LCMS:M+1=514。¹H-NMR(400MHz,CD₃OD):(ppm)2.40(s,3H)、3.30(m,1H)、3.42(m,1H)、4.38(t,1H)、6.21(s,1H)、7.02(s,1H)、7.18(m,1H)、7.54(d,1H)、7.61(m,4H)、7.82(m,2H)、7.97(d,2H)。

【0258】

5.66. (S)-2-アミノ-3-[4-(2-アミノ-6-{1-[4-クロロ-2-(3-メチル-ピラゾール-1-イル)-フェニル]-2,2,2-トリフルオロ-エトキシ}-ピリミジン-4-イル)-フェニル]-プロピオン酸の合成

1-(4-クロロ-2-ヨード-フェニル)-2,2,2-トリフルオロ-エタノール(0.840g、2.5mmol)、3-メチルピラゾール(0.230g、2.8mmol)、CuI(0.190g、1.0mmol)、K₂CO₃(0.863g、6.25mmol)、(1R,2R)-N,N-ジメチル-シクロヘキサン-1,2-ジアミン(0.071g、0.5mmol)及びトルエン(10ml)を20ml容の圧力管内で混ぜ合わせ、混合物を130(油浴温度)で12時間加熱した。混合物を酢酸エチルで希釈し、H₂O(2×20ml)、ブラインで洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒の除去により粗生成物を得て、それを溶媒としてヘキサン中における5%~10%の酢酸エチルを用いるISCOのカラムクロマトグラフィにより精製して、1-[4-クロロ-2-(3-メチル-ピラゾール-1-イル)-フェニル]-2,2,2-トリフルオロ-エタノール(240mg)を得た。

【0259】

1-[4-クロロ-2-(3-メチル-ピラゾール-1-イル)-フェニル]-2,2,2-トリフルオロ-エタノール(0.120g、0.41mmol)、(S)-3-[4-(2-アミノ-6-クロロ-ピリミジン-4-イル)-フェニル]-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-プロピオン酸(0.176g、0.45mmol)、1,4-ジオキサン(4ml)、及びCs₂CO₃(0.533g、1.64mmol)を20ml容の封管内で混ぜ合わせ、混合物を100で12時間加熱した。混合物を濃縮した。残渣にDCM(50ml)中における10%メタノールを添加し、混合物を濾過した。濾液を濃縮し粗生成物を得て、それをTHF/3NHCl(30ml/15ml)中に取り、得られた混合物を40~45で12時間撹拌した。LCMSにより、所望の生成物との反応の完了が示された。混合物を濃縮し粗生成物を得て、それをMeOH及びH₂O(1:1)に溶解し、溶媒系としてMeOH/H₂O/TFAを用いる分取HPLCにより精製して、TFA塩として(S)-2-アミノ-3-[4-(2-アミノ-6-{1-[4-クロロ-2-(3-メチル-ピラゾール-1-イル)-フェニル]-2,2,2-トリフルオロ-エトキシ}-ピリミジン-4-イル)-フェニル]-プロピオン酸を得た。LCMS:M+1=547。¹H-NMR(400MHz,CD₃OD):(ppm)2.30(s,3H)、3.10~3.30(m,2H)、4.20(t,1H)、6.32(d,1H)、6.74(s,1H)、7.0(q,1H)、7.38(d,2H)、7.50(m,2H)、7.72(m,1H)、7.90(m,3H)。

【0260】

5.67. (S)-2-アミノ-3-[4-(2-アミノ-6-{R-1-[4-クロロ-2-(3-メチル-ピラゾール-1-イル)-フェニル]-2,2,2-トリフルオロ-エトキシ}-ピリミジン-4-イル)-フェニル]-プロピオン酸エチルエステルの合成

表題の化合物を以下に記載のように段階的に調製した:

【0261】

工程1:1-(2-プロモ-4-クロロ-フェニル)-2,2,2-トリフルオロ-エ

10

20

30

40

50

タノンの合成。無水メタノール(300 ml)の入った500 ml容の二つ口RBフラスコに、塩化チオニル(29.2 ml、400 mmol)を0 ~ 5 (氷水浴)で10分かけて滴加した。氷水浴を取り外し、2-ブロモ-4-クロロ-安息香酸(25 g、106 mmol)を添加した。混合物を12時間穏やかに加熱還流させた。反応の進行をTLC及びLCMSによりモニタリングした。反応の完了後、反応混合物を濃縮した。粗生成物をジクロロメタン(DCM、250 ml)に溶解し、水(50 ml)、飽和NaHCO₃水溶液(50 ml)、ブライン(50 ml)で洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、2-ブロモ-4-クロロ-安息香酸メチルエステル(26 g、99%)を得て、それを直接以下の工程に使用した。

【0262】

トルエン(200 ml)中における2-ブロモ-4-クロロ-安息香酸メチルエステル(12.4 g、50 mmol)を-70 まで冷却し、トリフルオロメチルトリメチルシラン(13 ml、70 mmol)を添加した。フッ化テトラブチルアンモニウム(1 M、2.5 ml)を滴加し、混合物を4時間かけて室温まで加温し、その後それを室温で10時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、粗[1-(2-ブロモ-4-クロロ-フェニル)-2,2,2-トリフルオロ-1-メトキシ-エトキシ]-トリメチル-シランを得た。粗中間体をメタノール(100 ml)に溶解し、6 N HCl(100 ml)を添加した。混合物を45 ~ 50 で12時間維持した。メタノールを除去し、粗生成物をジクロロメタン(200 ml)で抽出した。合わせたDCM層を水(50 ml)、NaHCO₃(50 ml)、ブライン(50 ml)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒の除去により粗生成物を得て、それを溶媒としてヘキサン中における1%~2%の酢酸エチルを用いるISCOのカラムクロマトグラフィにより精製して、1-(2-ブロモ-4-クロロ-フェニル)-2,2,2-トリフルオロ-エタノール(10 g、70%)を得た。¹H-NMR(300 MHz, CDCl₃): (ppm) 7.50(d, 1H)、7.65(d, 1H)、7.80(s, 1H)。

【0263】

工程2: R-1-(2-ブロモ-4-クロロ-フェニル)-2,2,2-トリフルオロ-エタノールの合成。2 L容の三つ口RBフラスコ内のカテコールボラン(THF溶液(1 M)、280 ml、280 mmol)に、窒素下でS-2-メチル-CBSオキサザボロリジン(7.76 g、28 mmol)を添加し、得られた混合物を室温で20分間攪拌した。反応混合物を-78 (ドライアイス/アセトン浴)まで冷却し、THF(400 ml)中における1-(2-ブロモ-4-クロロ-フェニル)-2,2,2-トリフルオロ-エタノール(40 g、139 mmol)を2時間かけて滴加した。反応混合物を-36 まで加温し、この温度で24時間攪拌して、-32 でもう24時間更に攪拌した。3 N NaOH(250 ml)を添加し、冷却浴を氷水浴に交換した。その後、水(250 ml)中における30%過酸化水素を30分かけて滴加した。氷水浴を取り外し、混合物を室温で4時間攪拌した。有機層を分離し、濃縮して、エーテル(200 ml)に再溶解させた。水層をエーテル(2 x 200 ml)で抽出した。合わせた有機層を1 N NaOH水溶液(4 x 100 ml)、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒の除去により粗生成物を得て、それを溶媒としてヘキサン中における2%~5%の酢酸エチルを用いるカラムクロマトグラフィにより精製して、36.2 gの所望のアルコール(90%、e.e. 95%超)を得た。ヘキサン(80 ml)からアルコール(36.2 g)を結晶化させて、28.2 gのR-1-(2-ブロモ-4-クロロ-フェニル)-2,2,2-トリフルオロ-エタノール(70%、e.e. 99%~100%)を得た。¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) (ppm) 5.48(m, 1H)、7.40(d, 1H)、7.61(d, 2H)。

【0264】

工程3: R-1-[4-クロロ-2-(3-メチル-ピラゾール-1-イル)-フェニル]-2,2,2-トリフルオロ-エタノールの合成。R-1-(2-ブロモ-4-クロロ-フェニル)-2,2,2-トリフルオロ-エタノール(15.65 g、54.06 m

10

20

30

40

50

mol)、3-メチルピラゾール(5.33 g、65 mmol)、CuI(2.06 g、10.8 mmol)、 K_2CO_3 (15.7 g、113.5 mmol)、(1R, 2R)-N,N-ジメチル-シクロヘキサン-1,2-ジアミン(1.54 g、10.8 mmol)及びトルエン(80 ml)を250 ml容の圧力管内で混ぜ合わせて、130 (油浴温度)に12時間加熱した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、 H_2O (4×100 ml)、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒の除去により粗生成物を得て、それを溶媒としてヘキサン中における5%~10%の酢酸エチルを用いるISCOのカラムクロマトグラフィにより精製して、R-1-[4-クロロ-2-(3-メチル-ピラゾール-1-イル)-フェニル]-2,2,2-トリフルオロ-エタノール(13.5 g、86%)を得た。 ^1H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): (ppm) 2.30 (s, 3H)、4.90 (m, 1H)、6.20 (s, 1H)、6.84 (d, 1H)、7.20 (s, 1H)、7.30 (d, 1H)、7.50 (d, 1H)。

10

【0265】

工程4:(S)-2-アミノ-3-[4-(2-アミノ-6-{R-1-[4-クロロ-2-(3-メチル-ピラゾール-1-イル)-フェニル]-2,2,2-トリフルオロ-エトキシ}-ピリミジン-4-イル)-フェニル]-プロピオン酸エチルエステルの合成。R-1-[4-クロロ-2-(3-メチル-ピラゾール-1-イル)-フェニル]-2,2,2-トリフルオロ-エタノール(17.78 g、61.17 mmol)、(S)-3-[4-(2-アミノ-6-クロロ-ピリミジン-4-イル)-フェニル]-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-プロピオン酸(20.03 g、51 mmol)、1,4-ジオキサン(250 ml)及び $CaCO_3$ (79.5 g、244 mmol)を500 ml容の三口RBフラスコ内で混ぜ合わせて、100 (油浴温度)に12時間~24時間加熱した。反応の進行をLCMSによりモニタリングした。反応の完了後、混合物を60 に冷却し、水(250 ml)及びTHF(400 ml)を添加した。有機層を分離し、ブライン(150 ml)で洗浄した。溶媒を除去し、粗BOC保護生成物を得て、それをTHF(400 ml)、3N HCl(200 ml)に取った。混合物を35~40 で12時間加熱した。THFを真空下で除去した。残りの水層を酢酸イソプロピル(2×100 ml)で抽出し、別々に濃縮して、未反応のアルコール(3.5 g)を回収した。微量の残りの有機溶媒を水性画分から真空下で除去した。

20

【0266】

温度調節器及びpHメーターを備えた1L容のビーカーに、 H_3PO_4 (40 ml、85%水溶液)及び水(300 ml)、その後水中における50%NaOHを添加し、pHを6.15に調整した。温度を58 に上げ、50%NaOH水溶液を同時に添加することよりpHを6.1~6.3に維持しながら上記の酸性水溶液を緩衝液に滴加した。添加の完了の際に、析出した固体を濾過し、熱水(50~60)(2×200 ml)で洗浄し、乾燥させ、粗(S)-2-アミノ-3-[4-(2-アミノ-6-{R-1-[4-クロロ-2-(3-メチル-ピラゾール-1-イル)-フェニル]-2,2,2-トリフルオロ-エトキシ}-ピリミジン-4-イル)-フェニル]-プロピオン酸(26.8 g、95%)を得た。LCMS及びHPLC分析により、化合物の純度が約96%~97%であることが示された。

30

40

【0267】

無水エタノール(400 ml)に、0~5 で $SOCl_2$ (22 ml、306 mmol)を滴加した。上記の反応由来の粗酸(26.8 g)を添加した。氷水浴を取り外し、反応混合物を40~45 で6時間~12時間加熱した。反応の完了後、エタノールを真空除去した。残渣に氷水(300 ml)を添加し、酢酸イソプロピル(2×100 ml)で抽出した。水溶液を飽和 Na_2CO_3 で中和して、pHを6.5に調整した。該溶液を酢酸エチル(2×300 ml)で抽出した。合わせた酢酸エチル層をブラインで洗浄し、濃縮して、24 gの粗エステル(HPLC純度96%~97%)を得た。その後、粗エステルを溶媒としてDCM中における5%エタノールを用いるISCOのカラムクロマトグラフィにより精製して、(S)-2-アミノ-3-[4-(2-アミノ-6-{R-1-[

50

4 - クロロ - 2 - (3 - メチル - ピラゾール - 1 - イル) - フェニル] - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシ } - ピリミジン - 4 - イル) - フェニル } - プロピオン酸エチルエステル (20 . 5 g , 70 % , HPLC 純度 98 %) を得た。LCMS $M + 1 = 575$ 。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz , CD_3OD) : (ppm) 1 . 10 (t , 3 H) , 2 . 25 (s , 3 H) , 2 . 85 (m , 2 H) , 3 . 65 (m , 1 H) , 4 . 00 (q , 2 H) , 6 . 35 (s , 1 H) , 6 . 60 (s , 1 H) , 6 . 90 (m , 1 H) , 7 . 18 (d , 2 H) , 7 . 45 (m , 2 H) , 7 . 70 (d , 1 H) , 7 . 85 (m , 3 H) 。

【 0268 】

5 . 68 . (S) - 2 - アミノ - 3 - (4 - (2 - アミノ - 6 - ((R) - 1 - (4 - クロロ - 2 - (3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) フェニル) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ピリミジン - 4 - イル) フェニル) プロパン酸の合成

(S) - 2 - アミノ - 3 - [4 - (2 - アミノ - 6 - { R - 1 - [4 - クロロ - 2 - (3 - メチル - ピラゾール - 1 - イル) - フェニル] - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシ } - ピリミジン - 4 - イル) - フェニル } - プロピオン酸エチルエステル (22 . 2 g , 38 . 6 mmol) を THF (220 ml) 及び水 (50 ml) に溶解した。水酸化リチウム - 水和物 (5 . 56 g , 132 mmol) を添加した。反応混合物を室温で 12 時間攪拌した。THF を除去し、水 (100 ml) を残渣に添加し、透明な溶液を得た。

【 0269 】

温度調節器及び pH メーターを備えた 1 L 容のビーカーに、 H_3PO_4 (40 ml , 85 % 水溶液) 、水 (300 ml) 、及び水中における 50 % NaOH を添加し、pH を 6 . 15 に調整した。温度を 58 に上げ、3 N HCl を同時に添加することにより pH を 6 . 1 ~ 6 . 2 に維持しながら化合物の水性 Li 塩を緩衝液に滴加した。添加の完了の際に、析出した固体を濾過し、熱水 (50 ~ 60) (2×200 ml) で洗浄し、乾燥させ、(S) - 2 - アミノ - 3 - [4 - (2 - アミノ - 6 - { R - 1 - [4 - クロロ - 2 - (3 - メチル - ピラゾール - 1 - イル) - フェニル] - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシ } - ピリミジン - 4 - イル) - フェニル } - プロピオン酸 (19 . 39 g , 92 %) を得た。LCMS 及び HPLC 分析により、化合物の純度が約 98 ~ 約 99 % であることが示された。LCMS $M + 1 = 547$ 。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz , CD_3OD) : (ppm) 2 . 40 (s , 3 H) , 3 . 22 ~ 3 . 42 (m , 2 H) , 4 . 38 (t , 1 H) , 6 . 42 (s , 1 H) , 7 . 10 (s , 1 H) , 7 . 21 (m , 1 H) , 7 . 60 (m , 4 H) , 7 . 81 (d , 1 H) , 7 . 92 (m , 3 H) 。

【 0270 】

5 . 69 . (S) - 2 - アミノ - 3 - (4 - { 2 - アミノ - 6 - [2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - (2 - チアゾール - 2 - イル - フェニル) - エトキシ] - ピリミジン - 4 - イル } - フェニル) - プロピオン酸の合成

40 ml 容のマイクロ波反応器に、1 . 04 g の 2 - ホルミルフェニルボロン酸 (6 . 9 ミリモル) 、1 . 14 g の 2 - プロモチアゾール (6 . 9 ミリモル) 、240 mg のパラジウムビストリフェニル - ホスフィンジクロリド ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, 0 . 34 ミリモル) を添加した。その後、13 . 8 ml の 1 M Na_2CO_3 (13 . 8 ミリモル) 及び 10 ml の CH_3CN を混合物に添加した。反応器を封止し、反応を 160 で 5 分間、マイクロ波照射下で行った。LCMS により所望の生成物との反応の完了が示される。その後、反応混合物を分液漏斗に注いだ。その後、200 ml の塩化メチレン及び 100 ml の水を抽出のために添加した。塩化メチレン層を MgSO_4 で乾燥させた。溶媒の除去により粗生成物を得て、それをヘキサン / 酢酸エチル混合物 (5 / 1 から 2 / 1 へ) で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィにより精製して、純 2 - チアゾール - 2 - イル - ベンズアルデヒドを得た (0 . 5 g , 収率 : 38 %) 。

【 0271 】

50 ml 容の丸底フラスコに、184 mg の 2 - チアゾール - 2 - イル - ベンズアルデヒド (0 . 97 ミリモル) 及び 10 ml の無水テトラヒドロフラン (THF) を添加した。その後、THF (0 . 02 ミリモル) 中における 145 . 4 mg のトリフルオロメチル

トリメチルシラン(1.02ミリモル)及び20 μ lの1M フッ化tert-ブチルアンモニウムを溶液に添加した。混合物を室温で終夜攪拌し、その後10mlの1N HClを添加して、反応混合物を室温で15分間攪拌した。THFを真空除去し、混合物を塩化メチレン(3 \times 50ml)で抽出した。合わせたCH₂Cl₂層をMgSO₄で乾燥させた。溶媒の除去により262mgの粗生成物(純度約95%)を得て、それを更なる精製を行うことなく次の工程に使用した。

【0272】

2,2,2-トリフルオロ-1-(2-チアゾール-2-イル-フェニル)-エタノール(260mg、1ミリモル)、(S)-3-[4-(2-アミノ-6-クロロ-ピリミジン-4-イル)-フェニル]-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-プロピオン酸(390mg、1ミリモル)、炭酸セシウム(1.3g、4ミリモル)及び10mlの1,4-ジオキサンを50ml容の封管内でともに混合した。反応混合物を100 $^{\circ}$ Cで3日間加熱した。水(20ml)を添加し、その後1N HCl水溶液をゆっくりと添加し、pHを4に調整した後、1,4-ジオキサンを真空除去して、得られた混合物を塩化メチレン(3 \times 50ml)で抽出した。合わせた塩化メチレン層をMgSO₄で乾燥させた。溶媒の除去により粗生成物を得て、それを更なる精製を行うことなく次の工程の反応に供した。

10

【0273】

上記の粗生成物を5mlの塩化メチレンに溶解し、0.4mlのトリフルオロ酢酸を添加した。混合物を室温で終夜攪拌した。その後、トリフルオロ酢酸を真空除去し、粗生成物を得て、それを分取HPLCにより精製して、63mgの純生成物を得た。HPLC; YMC Pack ODS-A 3 \times 50mm、7 μ m; 溶媒A=水、0.1%TFA; 溶媒B=メタノール、0.1%TFA。4分かけて溶媒Bを10%から90%へ; 流速=2ml/分; RT=3分。HPLC純度=100%。LCMS: M+1=515.9。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) 8.06ppm(2H, m); 7.92(2H, d, J=8Hz); 7.84(1H, m); 7.81(1H, m); 7.77(1H, d, J=4Hz); 7.57(2H, m); 7.45(2H, d, J=8Hz); 6.84(1H, s); 4.30(2H, dd, J=8Hz); 3.38(2H, dd, J=12.2Hz); 3.23(2H, dd, J=12.8Hz)。

20

【0274】

5.70. (S)-2-アミノ-3-[4-(2-アミノ-6-{2,2,2-トリフルオロ-1-[5-フルオロ-2-(3-メチル-ピラゾール-1-イル)-フェニル]-エトキシ}-ピリミジン-4-イル)-フェニル]-プロピオン酸の合成

30

THF/EtOH(20ml/10ml)中における2-プロモ-5-フルオロ-安息香酸メチルエステル(1g、4.292mmol)と、NaBH₄(0.423g、11.159mmol)と、LiCl(0.474g、11.159mmol)との混合物を室温で終夜攪拌した。HCl水溶液(10ml、2N)を添加し、約10分間攪拌した。その後、有機溶媒を低真空下で除去した。残渣を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層をNaHCO₃水溶液(10%)、水及びブラインで洗浄した後、乾燥させ(MgSO₄)、濃縮して、白色固体として852mg(粗収率96.8%)の粗生成物(2-プロモ-5-フルオロ-フェニル)メタノールを得て、それを更なる精製を行うことなく使用した。

40

【0275】

DCM(15ml)中における(2-プロモ-5-フルオロ-フェニル)メタノール(0.852g、4.156mmol)の溶液に、MnO₂(4.254g、85%、41.56mmol)を添加した。混合物を室温で2日間攪拌した後、濾過し、DCMで洗浄した。濾液を濃縮し、777mgの2-プロモ-5-フルオロ-ベンズアルデヒドを得た(収率92%)。その後、新たに生成されたアルデヒド(0.777g、3.828mmol)を無水THF(10ml)に溶解し、0 $^{\circ}$ Cに冷却した。トリフルオロメチルトリメチルシラン(1.13ml、7.656mmol)、その後フッ化テトラブチルアンモニ

50

ウム (0.020 g、0.076 mmol) を添加した。その後温度を室温まで加温した。混合物を室温で5時間攪拌した後、酢酸エチルで希釈し、水、ブラインで洗浄して、MgSO₄で乾燥させた。溶媒を減圧下で除去し、粗生成物として1.1 g (純度90%) の2-プロモ-5-フルオロ-フェニル) 2, 2, 2-トリフルオロ-エタノールを得て、それを更なる精製を行うことなく次の工程に使用した。

【0276】

2-プロモ-5-フルオロ-フェニル) 2, 2, 2-トリフルオロ-エタノール (0.990 g、3.263 mmol、90%)、3-メチルピラゾール (0.476 g、4.895 mmol)、CuI (0.367 g、1.632 mmol)、K₂CO₃ (1.334 g、8.158 mmol)、(1R, 2R)-N, N-ジメチル-シクロヘキサン-1, 2-ジアミン (0.110 g、0.653 mmol) 及びトルエン (10 ml) を20 ml 容のマイクロ波バイアル内で混ぜ合わせた後、該バイアルを封止し、180 °C で40分間加熱した。混合物を濾過し、酢酸エチルで洗浄した。濾液を水で3回洗浄した後、シリカゲルを添加して、プラグを作製した。該化合物を溶媒としてヘキサン中における5%~10%の酢酸エチルを用いるISCOのカラムクロマトグラフィにより精製して、75 mg の1-(5-フルオロ-2-(3-メチル-ピラゾール-1-イル)-フェニル)-2, 2, 2-トリフルオロ-エタノールを得た。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) : 2.29 (s, 3H)、4.90 (m, 1H)、6.21 (d, 1H)、7.07~7.11 (m, 1H)、7.19~7.22 (m, 1H)、7.29~7.32 (m, 1H)、7.51 (d, 1H)。

【0277】

上記で生成されたアルコール (0.075 g、0.273 mmol) を無水1, 4-ジオキサソ (3 ml) に溶解した。水素化ナトリウム (0.013 g、0.328 mmol、鉱油中60%) を一度に全て添加し、混合物を室温で30分間攪拌した。2-アミノ-4, 6-ジクロロ-ピリミジン (0.045 g、0.273 mmol) を添加した。混合物を80 °C で約2時間攪拌した。溶媒を除去し、残渣を酢酸エチルに懸濁して、それを水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させた後、濃縮し、100 mg (0.249 mmol) の所望の一塩化生成物を得て、それを4-ボロノ-L-フェニルアラニン (0.052 g、0.249 mmol)、Na₂CO₃ (0.053 g、0.498 mmol)、アセトニトリル (2 ml) / 水 (2 ml) 及びジクロロピス(トリフェニルホスフィン)-パラジウム (5 mg、0.007 mmol) が入った5 ml 容のマイクロ波バイアルに添加した。バイアルに蓋をし、マイクロ波照射下150 °C で5分間攪拌した。反応混合物を冷却し、シリンジフィルターを通して濾過した後、YMC-Pack ODS 100 x 30 mm (内径) カラム (MeOH/H₂O/TFA 溶媒系) を用いる逆相分取HPLCにより分離した。純度の高い画分を真空下で濃縮した。その後、生成物を5 ml の水に懸濁し、凍結乾燥させ、トリフルオロ塩として37 mg の(S)-2-アミノ-3-[4-(2-アミノ-6-{(R)-1-[5-フルオロ-2-(3-メチル-ピラゾール-1-イル)-フェニル]-2, 2, 2-トリフルオロ-エトキシ}-ピリミジン-4-イル)-フェニル]-プロピオン酸を得た。¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) : 2.29 (s, 3H)、3.08~3.30 (m, 2H)、4.19 (q, 1H)、6.32 (d, 1H)、6.82 (s, 1H)、6.85 (m, 1H)、7.26 (m, 1H)、7.33 (d, 2H)、7.42 (m, 2H)、7.75 (d, 1H)、7.87 (d, 2H)。

【0278】

5.71. (S)-2-アミノ-3-[4-(2-アミノ-6-{2, 2, 2-トリフルオロ-1-[5-クロロ-2-(3-メチル-ピラゾール-1-イル)-フェニル]-エトキシ}-ピリミジン-4-イル)-フェニル]-プロピオン酸の合成

表題の化合物をR-1-[5-クロロ-2-(3-メチル-ピラゾール-1-イル)-フェニル]-2, 2, 2-トリフルオロ-エタノールから調製したが、これはR-1-[4-クロロ-2-(3-メチル-ピラゾール-1-イル)-フェニル]-2, 2, 2-ト

リフルオロ - エタノールに関して上に記載したのと同じアプローチを用いて調製した。特に、R - 1 - [5 - クロロ - 2 - (3 - メチル - ピラゾール - 1 - イル) - フェニル] - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エタノール (0 . 9 5 9 g 、 3 . 3 1 8 m m o l) を無水 1 , 4 - ジオキサン (8 m l) に溶解した。水素化ナトリウム (0 . 1 5 9 g 、 3 . 9 8 2 m m o l 、 鉱油中 6 0 %) を一度に全て添加し、混合物を室温で 3 0 分間攪拌した。2 - アミノ - 4 , 6 - ジクロロ - ピリミジン (0 . 5 4 4 g 、 3 . 3 1 8 m m o l) を添加した。混合物を 8 0 °C で約 2 時間攪拌した。溶媒を除去し、残渣を酢酸エチルに懸濁し、それを水で洗浄して、M g S O ₄ で乾燥させた後、濃縮して、1 . 3 8 g の所望の一塩化生成物を得て、それを更なる精製を行うことなく直接使用した。

【 0 2 7 9 】

上で生成された一塩化物 (0 . 4 6 0 g 、 1 . 1 0 4 m m o l) を、4 - ボロノ - L - フェニルアラニン (0 . 2 7 7 g 、 1 . 3 2 5 m m o l) 、 N a ₂ C O ₃ (0 . 2 3 4 g 、 2 . 2 0 8 m m o l) 、 アセトニトリル (8 m l) / 水 (8 m l) 及びジクロロビス (トリフェニルホスフィン) - パラジウム (0 . 0 3 9 g 、 0 . 0 5 5 m m o l) が入った 2 0 m l 容のマイクロ波バイアルに添加した。バイアルに蓋をし、混合物をマイクロ波照射下 1 5 0 °C で 1 0 分間攪拌した。混合物を冷却し、シリンジフィルターを通して濾過した後、Y M C - P a c k O D S 1 0 0 × 3 0 m m (内径) カラム (M e O H / H ₂ O / T F A 溶媒系) を用いる逆相分取 H P L C により分離した。純度の高い画分を真空下で濃縮した。その後、生成物を 5 m l の水に懸濁し、凍結乾燥させ、5 8 0 m g の (S) - 2 - アミノ - 3 - [4 - (2 - アミノ - 6 - { R - 1 - [5 - クロロ - 2 - (3 - メチル - ピラゾール - 1 - イル) - フェニル] - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシ } - ピリミジン - 4 - イル) - フェニル } - プロピオン酸を得た。¹ H - N M R (4 0 0 M H z , C D ₃ O D) : 2 . 4 0 (s , 3 H) 、 3 . 2 9 ~ 3 . 4 6 (m , 2 H) 、 4 . 3 8 (q , 1 H) 、 6 . 4 5 (d , 1 H) 、 7 . 0 9 (s , 1 H) 、 7 . 2 4 (m , 1 H) 、 7 . 5 3 ~ 7 . 7 0 (m , 4 H) 、 7 . 8 2 (s , 1 H) 、 7 . 9 0 (d , 1 H) 、 7 . 9 7 (d , 2 H) 。

【 0 2 8 0 】

5 . 7 2 . (S) - 2 - アミノ - 3 - [4 - (2 - アミノ - 6 - { 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - [4 - (2 - オキソ - ピロリジン - 1 - イル) - フェニル] - エトキシ } - ピリミジン - 4 - イル) - フェニル] - プロピオン酸の合成

T H F (2 0 m l) 中における 4 - (2 - オキソ - ピロリジン - 1 - イル) - ベンズアルデヒド (5 0 0 m g 、 2 . 6 4 m m o l) を 0 °C に冷却し、トリフルオロメチルトリメチルシラン (3 7 5 m g 、 2 . 6 4 m m o l) を添加した。フッ化テトラブチルアンモニウム (1 M 、 0 . 1 m l) を滴加し、混合物を 1 時間かけて室温まで加温し、更に室温で終夜攪拌した。反応の完了後、3 N H C l (5 m l) を添加し、反応混合物を 2 時間攪拌した。混合物を濃縮した。水 (2 0 m l) を添加し、混合物を E t O A c (2 × 2 0 m l) で抽出して、N a H C O ₃ (2 0 m l) 、 ブライン (2 0 m l) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、5 9 0 m g の所望の生成物を得て、それを更なる精製を行うことなく次の工程に使用した (収率 8 6 %) 。

【 0 2 8 1 】

乾燥 T H F (1 0 m l) 中における 4 , 6 - ジクロロ - ピリミジン - 2 - イルアミン (7 0 0 m g 、 2 . 6 9 m m o l) 、 N a H (1 9 4 m g 、 8 . 0 7 m m o l 、 6 0 %) 及び 1 - (4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシ - エチル) - フェニル) - ピロリジン - 2 - オン (4 4 1 m g 、 2 . 6 9 m m o l) の溶液を室温で終夜攪拌した。反応の完了後、T H F を減圧下で除去した。水 (1 0 m l) を添加して、混合物を 0 °C まで冷却した。その後、混合物をジクロロメタン (2 × 4 0 m l) で抽出した。合わせた有機溶液を N a ₂ S O ₄ で乾燥させた。溶媒の除去により 9 2 % の純度で 4 9 8 m g の所望の生成物を得て、それを更なる精製を行うことなく次の工程に使用した (4 9 8 m g 、 収率 4 8 %) 。

【 0 2 8 2 】

10

20

30

40

50

マイクロ波用のEmrysプロセスバイアル(20ml容)に、1-(4-(2-アミノ-6-クロロ-ピリミジン-4-イルオキシ)-2,2,2-トリフルオロ-エチル)-フェニル)-ピロリジン-2-オン(200mg、0.51mmol)、4-ボロノ-L-フェニルアラニン(108mg、0.51mmol)及び5mlのアセトニトリルを投入した。5mlの炭酸ナトリウム水溶液(1M)を上記の溶液に添加した後、5mol%のジクロロビス(トリフェニルホスフィン)-パラジウム(II)を添加した。反応容器を封止し、マイクロ波照射下160℃に7分間加熱した。冷却後、反応混合物を蒸発乾固させた。残渣を4mlのメタノールに溶解し、分取LCで精製して、153mgの生成物を得た(収率58%)。¹H-NMR(400MHz, CD₃OD): (ppm) 2.1(m, 2H)、2.5(t, 2H)、3.05~3.4(m, 2H)、3.85(t, 2H)、4.2(m, 1H)、6.6(m, 1H)、6.75(s, 1H)、7.3(d, 2H)、7.5(d, 2H)、7.6(d, 2H)、7.9(d, 2H)。

【0283】

5.73. (S)-2-アミノ-3-[4-(2-アミノ-6-{(R)-2,2,2-トリフルオロ-1-[5-フルオロ-2-(3-メチル-ピラゾール-1-イル)-フェニル]-エトキシ}-ピリミジン-4-イル)-フェニル]-プロピオン酸の合成
R-1-(2-ブromo-5-フルオロ-フェニル)-2,2,2-トリフルオロ-エタノール(4.0g、14.65mmol)、3-メチルピラゾール(1.56g、19.04mmol)、CuI(0.557g、2.93mmol)、K₂CO₃(4.25g、30.76mmol)、(1R,2R)-N,N-ジメチル-シクロヘキサン-1,2-ジアミン(0.416g、2.93mmol)及びトルエン(15ml)を50ml容の封管内に取り、得られた混合物を130℃(油浴温度)で2日間加熱した。混合物を酢酸エチルで希釈し、H₂O(4×30ml)、ブラインで洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒の除去により粗生成物を得て、それを溶媒としてヘキサン中における5%~10%の酢酸エチルを用いるISCOのカラムクロマトグラフィにより精製して、1.75gのR-2,2,2-トリフルオロ-1-[5-フルオロ-2-(3-メチル-ピラゾール-1-イル)-フェニル]-エタノールを得た(収率:44%)。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): (ppm) 2.35(s, 3H)、5.0(m, 1H)、6.3(s, 1H)、7.1(m, 1H)、7.20(s, 1H)、7.35(d, 1H)、7.50(s, 1H)。

【0284】

乾燥THF(10ml)中における4,6-ジクロロ-ピリミジン-2-イルアミン(938mg、5.72mmol)、NaH(188mg、1.5当量、8.17mmol、60%)及びR-2,2,2-トリフルオロ-1-[5-フルオロ-2-(3-メチル-ピラゾール-1-イル)-フェニル]-エタノール(1.5g、1当量、5.45mmol)の溶液を50℃で室温で終夜撹拌した。反応の完了後、THFを減圧下で除去した。水(10ml)を添加して、反応をクエンチした。その後、混合物をジクロロメタン(2×40ml)で抽出した。合わせた有機溶液をNa₂SO₄で乾燥させた。溶媒の除去により92%の純度で所望の生成物を得て、それを精製を行うことなく次の工程に使用した(収率:85%)。

【0285】

マイクロ波用のEmrysプロセスバイアル(20ml容)に、クロロ-6-R-2,2,2-トリフルオロ-1-(5-フルオロ-2-(3-メチル-ピラゾール-1-イル)-フェニル)-エトキシ)-ピリミジン-2-イルアミン(2.18g、5.45mmol)、4-ボロノ-L-フェニルアラニン(1.13g、5.45mmol)を投入し、炭酸ナトリウム(1M、10.90ml、2当量)を上記の溶液に添加した後、5mol%のジクロロビス(トリフェニルホスフィン)-パラジウム(II)(191mg、0.27mmol)及び5mlのアセトニトリル及び5mlのH₂Oを添加した。反応容器を封止し、混合物をマイクロ波照射下160℃に10分間加熱した。冷却後、反応混合物を蒸発乾固させた。残渣をH₂O(10ml)に溶解し、エーテルで抽出した。エーテル

10

20

30

40

50

層を廃棄した。その後水相中の大部分の水を真空除去した後、10 ml のメタノールを添加した。粗生成物を分取 HPLC で精製して、1.163 g (収率 75%) の生成物を得た。¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): (ppm) 2.4 (s, 3H)、3.35 (m, 1H)、3.5 (m, 1H)、4.36 (m, 1H)、6.4 (s, 1H)、7.0 (s, 1H)、7.1 (m, 1H)、7.4 (m, 1H)、7.55 (m, 4H)、7.85 (s, 1H)、8.0 (d, 2H)。

【0286】

5.74. (S)-2-アミノ-3-[4-(2-アミノ-6-{2,2,2-トリフルオロ-1-[4-(6-メトキシ-ピリジン-2-イル)-フェニル]-エトキシ}-ピリミジン-4-イル)-フェニル]-プロピオン酸の合成

TBAF (0.1 ml) の THF 溶液 (1 M) を、0 で 10 ml の THF 中における 4-(6-メトキシ-ピリジン-2-イル)-ベンズアルデヒド (213 mg, 1 mmol) 及びトリフルオロメチルトリメチルシラン (0.2 ml, 1.2 mmol) の溶液に添加した。混合物を室温まで加温し、4 時間撹拌した。その後、反応混合物を 12 ml の 1 M HCl で処理し、終夜撹拌した。生成物を酢酸エチル (3 × 20 ml) で抽出した。有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。有機溶媒を蒸発させ、0.25 g の 1-[4-(6-メトキシ-ピリジン-2-イル)-フェニル]-2,2,2-トリフルオロ-エタノールを得て、それを精製を行うことなく次の工程に直接使用した (収率: 90%)。

【0287】

CS₂CO₃ (375 mg, 1 mmol) を 10 ml の無水 1,4-ジオキサン中における 1-[4-(6-メトキシ-ピリジン-2-イル)-フェニル]-2,2,2-トリフルオロ-エタノール (67 mg, 0.2 mmol) の溶液に添加した。混合物を 5 分間撹拌した後、(S)-3-[4-(2-アミノ-6-クロロ-ピリミジン-4-イル)-フェニル]-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-プロピオン酸 (78 mg, 0.2 mmol) を添加し、混合物を 110 で終夜加熱した。冷却後、5 ml の水を添加し、酢酸エチル (20 ml) を使用して、生成物を抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒をロータリーエバポレータにより除去し、112 mg の (S)-3-[4-(2-アミノ-6-{2,2,2-トリフルオロ-1-[4-(6-メトキシ-ピリジン-2-イル)-フェニル]-エトキシ}-ピリミジン-4-イル)-フェニル]-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-プロピオン酸を得た (収率: 88%)。

【0288】

上記の生成物 (112 mg) を 5 ml の 30% TFA / DCM 溶液に添加した。反応の完了の際に、溶媒を蒸発させ、粗生成物を得て、それを分取 HPLC により精製して、5 mg の (S)-2-アミノ-3-[4-(2-アミノ-6-{2,2,2-トリフルオロ-1-[4-(6-メトキシ-ピリジン-2-イル)-フェニル]-エトキシ}-ピリミジン-4-イル)-フェニル]-プロピオン酸を得た。¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD) (ppm) 8.18 (d, J = 8.4 Hz, 2H)、7.94 (d, J = 8.4 Hz, 2H)、7.74 (m, 3H)、7.60 (d, J = 8.4 Hz, 2H)、7.52 (d, J = 7.2 Hz, 1H)、7.08 (s, 1H)、6.86 (m, 1H)、6.82 (d, J = 8.1 Hz, 1H)、4.37 (t, 1H)、4.03 (s, 3H)、3.5 (m, 2H)。

【0289】

5.75. (S)-2-アミノ-3-[4-(2-アミノ-6-{2,2,2-トリフルオロ-1-[2-フルオロ-4-(5-メトキシ-ピリジン-3-イル)-フェニル]-エトキシ}-ピリミジン-4-イル)-フェニル]-プロピオン酸の合成

TBAF (0.1 ml) を、0 で 10 ml の THF 中における 4-プロモ-2-フルオロ-ベンズアルデヒド (2.03 g, 10 mmol) 及び TMSCF₃ (20 ml, 12 mmol) の溶液に添加した。形成された混合物を室温まで加温し、4 時間撹拌した。その後、反応混合物を 12 ml の 3 M HCl で処理し、終夜撹拌した。生成物を酢酸エ

10

20

30

40

50

チル (3 × 20 ml) で抽出した。有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。有機溶媒を蒸発させ、2.4 g の 1 - (4 - ブロモ - 2 - フルオロ - フェニル) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - エタノールを得た (収率: 90%)。

【0290】

CS₂CO₃ (8.45 g、26 mmol) を 10 ml の無水 1, 4 - ジオキサン中における 1 - (4 - ブロモ - 2 - フルオロ - フェニル) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - エタノール (1.4 g、5.2 mmol) の溶液に添加し、混合物を 5 分間攪拌した後、(S) - 3 - [4 - (2 - アミノ - 6 - クロロ - ピリミジン - 4 - イル) - フェニル] - 2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - プロピオン酸 (2.0 g、5 mmol) を添加し、得られた混合物を 110 で終夜加熱した。冷却後、5 ml の水を添加し、酢酸エチル (20 ml) を使用して、生成物を抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒をロータリーエバポレータにより除去し、2.6 g の (S) - 3 - (4 - {2 - アミノ - 6 - [1 - (4 - ブロモ - 2 - フルオロ - フェニル) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - エトキシ] - ピリミジン - 4 - イル} フェニル) - 2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - プロピオン酸を得た (収率: 82%)。

10

【0291】

マイクロ波バイアル (2 ml 容) に、(S) - 3 - (4 - {2 - アミノ - 6 - [1 - (4 - ブロモ - 2 - フルオロ - フェニル) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - エトキシ] - ピリミジン - 4 - イル} フェニル) - 2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - プロピオン酸 (130 mg、0.2 mmol)、3 - メトキシ - 5 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - [1, 3, 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - ピリジン (70 mg、0.3 mmol)、1 ml のアセトニトリル及び 0.7 ml の水を投入した。この混合物に、0.4 ml の炭酸ナトリウム水溶液 (1 M)、その後 14 mg (5 mol%) のジクロロビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) を添加した。反応容器を封止し、マイクロ波照射下 150 に 5 分間加熱した。冷却後、反応混合物を蒸発乾固させ、残渣を 2.5 ml のメタノールに溶解し、分取 HPLC で精製して、51 mg の (S) - 3 - [4 - (2 - アミノ - 6 - {2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - [2 - フルオロ - 4 - (5 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - フェニル] - エトキシ} - ピリミジン - 4 - イル) - フェニル] - 2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - プロピオン酸を得た。

20

【0292】

上記の生成物 (51 mg) を 5 ml の 30% TFA / DCM 溶液に溶解した。混合物を室温で終夜攪拌した。溶媒の除去により粗生成物を得て、それを分取 HPLC により精製して、17 mg の (S) - 2 - アミノ - 3 - [4 - (2 - アミノ - 6 - {2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - [2 - フルオロ - 4 - (5 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - フェニル] - エトキシ} - ピリミジン - 4 - イル) - フェニル] - プロピオン酸を得た。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) (ppm): 8.73 (s, 1H)、8.56 (s, 1H)、8.25 (s, 1H)、7.94 (d, J = 8.2 Hz, 2H)、7.77 (m, 3H)、7.55 (d, J = 8.4 Hz, 2H)、7.16 (m, 1H)、7.00 (s, 1H)、4.35 (t, 1H)、4.09 (s, 3H)、3.4 (m, 2H)。

30

【0293】

5.76. (S) - 2 - アミノ - 3 - [4 - (2 - アミノ - 6 - {(S) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - [4 - (2 - フルオロ - ピリジン - 4 - イル) - フェニル] - エトキシ} - ピリミジン - 4 - イル) - フェニル] - プロピオン酸の合成

CS₂CO₃ (16.25 g、50 mmol) を 10 ml の無水 1, 4 - ジオキサン中における (S) - 1 - (4 - ブロモ - フェニル) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - エタノール (2.55 g、11.0 mmol) の溶液に添加し、混合物を 5 分間攪拌した後、(S) - 3 - [4 - (2 - アミノ - 6 - クロロ - ピリミジン - 4 - イル) - フェニル] - 2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - プロピオン酸 (3.92 g、10 mmol) を添加した。得られた混合物を 110 で終夜加熱した。冷却後、5 ml の水を添加し、酢酸エチル (20 ml) を使用して、生成物を抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ

40

50

た。溶媒をロータリーエバポレータにより除去し、5.2 gの(S)-3-(4-{2-アミノ-6-[(S)-1-(4-プロモ-フェニル)-2,2,2-トリフルオロ-エトキシ]-ピリミジン-4-イル}フェニル)-2-tert-ブトキシ-カルボニルアミノ-プロピオン酸を得た(収率:82%)。

【0294】

マイクロ波バイアル(2ml容)に、(S)-3-(4-{2-アミノ-6-[(S)-1-(4-プロモ-フェニル)-2,2,2-トリフルオロ-エトキシ]-ピリミジン-4-イル}フェニル)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-プロピオン酸(139mg、0.23mmol)、2-フルオロピリジン-4-ボロン酸(40mg、0.27mmol)、1mlのアセトニトリル及び0.7mlの水を投入した。この混合物に、0.4mlの炭酸ナトリウム水溶液(1M)、その後14mg(5mol%)のジクロロビス(トリフェニルホスフィン)-パラジウム(II)を添加した。反応容器を封止し、マイクロ波照射下150℃に5分間加熱した。冷却後、反応混合物を蒸発乾固させ、残渣を2.5mlのメタノールに溶解した。生成物を分取HPLCで精製して、70mgの(S)-3-[4-(2-アミノ-6-{(S)-2,2,2-トリフルオロ-1-[4-(2-フルオロ-ピリジン-4-イル)-フェニル]-エトキシ}-ピリミジン-4-イル)-フェニル]-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-プロピオン酸を得た。

10

【0295】

上記の生成物(70mg)を5mlの30%TFA/DCMに溶解した。反応混合物を室温で終夜撹拌した。溶媒の除去により粗生成物を得て、それを分取HPLCにより精製して、52mgの(S)-2-アミノ-3-[4-(2-アミノ-6-{(S)-2,2,2-トリフルオロ-1-[4-(2-フルオロ-ピリジン-4-イル)-フェニル]-エトキシ}-ピリミジン-4-イル)-フェニル]-プロピオン酸を得た。¹H NMR(300MHz,CD₃OD)(ppm)8.17(d,J=5.7Hz,1H)、7.85(d,J=8.4Hz,2H)、7.77(d,J=6.9Hz,2H)、7.67(d,J=8.2Hz,2H)、7.53(m,1H)、7.38(d,J=8.4Hz,2H)、7.30(s,1H)、6.76(m,2H)、4.21(t,1H)、3.2(m,2H)。

20

【0296】

5.77. (S)-2-アミノ-3-[4-(2-アミノ-6-{(S)-2,2,2-トリフルオロ-1-[4-(5-メトキシ-ピリジン-3-イル)-フェニル]-エトキシ}-ピリミジン-4-イル)-フェニル]-プロピオン酸の合成

30

マイクロ波バイアル(2ml容)に、(S)-3-(4-{2-アミノ-6-[(S)-1-(4-プロモ-フェニル)-2,2,2-トリフルオロ-エトキシ]-ピリミジン-4-イル}フェニル)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-プロピオン酸(139mg、0.23mmol)、3-メトキシ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]-ジオキサボロラン-2-イル)-ピリジン(69mg、0.27mmol)、1mlのアセトニトリル及び0.7mlの水を投入した。この混合物に、0.4mlの炭酸ナトリウム水溶液(1M)、その後14mgのジクロロビス(トリフェニルホスフィン)-パラジウム(II)を添加した。反応容器を封止し、マイクロ波照射下150℃に5分間加熱した。冷却後、反応混合物を蒸発乾固させ、残渣を2.5mlのメタノールに溶解し、分取HPLCによって精製して、60mgの(S)-3-[4-(2-アミノ-6-{(S)-2,2,2-トリフルオロ-1-[4-(5-メトキシ-ピリジン-3-イル)-フェニル]-エトキシ}-ピリミジン-4-イル)-フェニル]-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-プロピオン酸を得た。

40

【0297】

上記の生成物(60mg)を5mlの30%TFA/DCMに溶解した。反応混合物を室温で終夜撹拌した。溶媒の除去により粗生成物を得て、それを分取HPLCにより精製して、48mgの(S)-2-アミノ-3-[4-(2-アミノ-6-{(S)-2,2,2-

50

, 2 - トリフルオロ - 1 - [4 - (5 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - フェニル] - エトキシ } - ピリミジン - 4 - イル) - フェニル] - プロピオン酸を得た。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) (ppm) : 8.54 (d, J = 1.5 Hz, 1 H)、8.37 (d, J = 2.7 Hz, 1 H)、8.03 (dd, J = 2.7 Hz, 1.5 Hz, 1 H)、7.84 (d, J = 8.2 Hz, 2 H)、7.78 (d, J = 8.4 Hz, 2 H)、7.70 (d, J = 8.4 Hz, 2 H)、7.41 (d, J = 8.4 Hz, 2 H)、6.81 (s, 1 H)、6.75 (m, 1 H)、4.22 (t, 1 H)、3.95 (t, 3 H)、3.25 (m, 2 H)。

【 0298 】

5.78. (S) - 2 - アミノ - 3 - [4 - (2 - アミノ - 6 - { (S) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - [4 - (4 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - フェニル] - エトキシ } - ピリミジン - 4 - イル) - フェニル] - プロピオン酸の合成

マイクロ波バイアル (2 ml 容) に、(S) - 3 - (4 - { 2 - アミノ - 6 - [(S) - 1 - (4 - プロモ - フェニル) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - エトキシ] - ピリミジン - 4 - イル } - フェニル) - 2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - プロピオン酸 (139 mg、0.23 mmol)、4 - トリフルオロメチルピリジン - 3 - ボロン酸 (61 mg、0.3 mmol)、1 ml のアセトニトリル及び 0.7 ml の水を投入した。この混合物に、0.4 ml の炭酸ナトリウム水溶液 (1 M)、その後 14 mg のジクロロピス (トリフェニルホスフィン) - パラジウム (II) を添加した。反応容器を封止し、マイクロ波照射下 150 に 5 分間加熱した。冷却後、反応混合物を蒸発乾固させ、残渣を 2.5 ml のメタノールに溶解し、分取 HPLC で精製して、20 mg の (S) - 3 - [4 - (2 - アミノ - 6 - { (S) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - [4 - (4 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - フェニル] - エトキシ } - ピリミジン - 4 - イル) - フェニル] - 2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - プロピオン酸を得た。

【 0299 】

上記の生成物 (20 mg) を 5 ml の 30 % TFA / DCM に溶解した。反応混合物を室温で終夜撹拌した。溶媒の除去により粗生成物を得て、それを分取 HPLC により精製して、10 mg の (S) - 2 - アミノ - 3 - [4 - (2 - アミノ - 6 - { (S) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - [4 - (4 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - フェニル] - エトキシ } - ピリミジン - 4 - イル) - フェニル] - プロピオン酸を得た。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) (ppm) : 8.72 (d, J = 5.1 Hz, 1 H)、8.55 (s, 1 H)、7.87 (d, J = 8.2, 2 H)、7.72 (d, J = 5.0 Hz, 1 H)、7.63 (d, J = 8.2 Hz, 2 H)、7.36 (m, 4 H)、6.81 (m, 1 H)、6.70 (s, 1 H)、4.20 (t, 1 H)、3.22 (m, 2 H)。

【 0300 】

5.79. (S) - 2 - アミノ - 3 - (4 - { 2 - アミノ - 6 - [(S) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - (4 - イソオキサゾール - 4 - イル - フェニル) - エトキシ] - ピリミジン - 4 - イル } - フェニル) - プロピオン酸の合成

マイクロ波バイアル (2 ml 容) に、(S) - 3 - (4 - { 2 - アミノ - 6 - [(S) - 1 - (4 - プロモ - フェニル) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - エトキシ] - ピリミジン - 4 - イル } - フェニル) - 2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - プロピオン酸 (139 mg、0.23 mmol)、4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - [1, 3, 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - イソオキサゾール (57.5 mg、0.3 mmol)、1 ml のアセトニトリル及び 0.7 ml の水を投入した。この混合物に、0.4 ml の炭酸ナトリウム水溶液 (1 M)、その後 14 mg のジクロロピス - (トリフェニルホスフィン) - パラジウム (II) を添加した。反応容器を封止し、マイクロ波照射下 150 に 5 分間加熱した。冷却後、反応混合物を蒸発乾固させ、残渣を 2.5 ml のメタノールに溶解し、分取 HPLC で精製して、20 mg の (S) - 3 - (4 - { 2 - アミノ - 6 - [(S) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - (4 - イソオキサゾール - 4 - イル - フェニル) - エトキシ] - ピリミジン - 4 - イル } - フェニル) - 2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - プロピオン酸を得た。

ル) - エトキシ] - ピリミジン - 4 - イル} - フェニル) - 2 - tert - ブトキシカルボニルアミノプロピオン酸を得た。

【0301】

上記の生成物(20 mg)を5 mlの30% TFA / DCMに溶解した。混合物を室温で終夜撹拌した。溶媒の除去により粗生成物を得て、それを分取HPLCにより精製して、10 mgの(S) - 2 - アミノ - 3 - (4 - {2 - アミノ - 6 - [(S) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - (4 - イソオキサゾール - 4 - イル - フェニル) - エトキシ] - ピリミジン - 4 - イル} - フェニル) - プロピオン酸を得た。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) (ppm) 9.03 (s, 1H)、8.77 (s, 1H)、7.84 (m, 2H)、7.63 (d, J = 8.2, 1H)、7.56 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、7.50 (m, 1H)、7.37 (m, 3H)、6.70 (m, 2H)、4.20 (t, 1H)、3.22 (m, 2H)。

10

【0302】

5.80. (S) - 2 - アミノ - 3 - (4 - {2 - アミノ - 6 - [2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - (2 - ピリミジン - 5 - イル - フェニル) - エトキシ] - ピリミジン - 4 - イル} - フェニル) - プロピオン酸の合成

マイクロ波バイアル(20 ml容)に、2 - ホルミルフェニルボロン酸(290 mg、2.0 mmol)、5 - プロモ - ピリミジン(316 mg、2.0 mmol)及び8 mlのアセトニトリルを投入した。この混合物に、4 mlの炭酸ナトリウム水溶液(1 M)、その後100 mgのジクロロビス - (トリフェニルホスフィン) - パラジウム(II)を添加した。反応容器を封止し、マイクロ波照射下150 で5分間加熱した。冷却後、反応混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を蒸発させ、粗物質を得て、それをISCOにより精製して、220 mgの2 - ピリミジン - 5 - イル - ベンズアルデヒドを得た。

20

【0303】

フッ化テトラブチルアンモニウム(TBAF、0.1 mlのTHF溶液(1 M))を10 mlのTHF中における2 - ピリミジン - 5 - イル - ベンズアルデヒド(184 mg、1 mmol)及びトリフルオロメチルトリメチルシラン(TMSCF₃、0.2 ml、1.2 mmol)の溶液に0 で添加した。混合物を室温まで加温し、4時間撹拌した。その後、混合物を3 mlの1 M HClで処理し、終夜撹拌した。生成物を酢酸エチル(3 × 20 ml)で抽出した。有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。有機溶媒を蒸発させ、0.21 gの2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - (2 - ピリミジン - 5 - イル - フェニル) - エタノールを得て(収率: 84%)、それを精製を行うことなく次の工程に直接使用した。

30

【0304】

CS₂CO₃(325 mg、1.0 mmol)を10 mlの無水THF中における2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - (2 - ピリミジン - 5 - イル - フェニル) - エタノール(72 mg、0.28 mmol)の溶液に添加した。混合物を20分間撹拌し、2 - アミノ - 4, 6 - ジクロロ - ピリミジン(36.7 mg、0.22 mmol)を添加した後、反応混合物を反応が完了するまで110 で加熱した。室温まで冷却後、5 mlの水を添加し、酢酸エチル(20 ml)を使用して、生成物を抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒をロータリーエバポレータにより除去し、76 mgの粗4 - クロロ - 6 - [2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - (2 - ピリミジン - 5 - イル - フェニル) - エトキシ] - ピリミジン - 2 - イルアミンを得た(収率: 92%)。

40

【0305】

マイクロ波バイアル(2 ml容)に、上記の粗中間体(38 mg、0.1 mmol)、4 - ボロノ - L - フェニルアラニン(31 mg、0.15 mmol)、1 mlのアセトニトリル及び0.7 mlの水を投入した。この混合物に、0.3 mlの炭酸ナトリウム水溶液(1 M)、その後4 mgの5 mol%のジクロロビス(トリフェニルホスフィン) - パラジウム(II)を添加した。反応容器を封止し、マイクロ波照射下150 に5分間加熱した。冷却後、反応混合物を蒸発乾固させ、残渣を2.5 mlのメタノールに溶解した

50

後、分取 HPLC で精製して、10 mg の (S) - 2 - アミノ - 3 - (4 - { 2 - アミノ - 6 - [2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - (2 - ピリミジン - 5 - イル - フェニル) - エトキシ] - ピリミジン - 4 - イル } - フェニル) - プロピオン酸を得た。¹H NMR (300 MHz , CD₃OD) (ppm) 9 . 21 (s , 1 H)、8 . 87 (s , 2 H)、7 . 86 (d , J = 8 . 4 , 2 H)、7 . 75 (m , 1 H)、7 . 53 (m , 2 H)、7 . 37 (d , J = 8 . 2 , 1 H)、7 . 33 (m , 1 H)、6 . 72 (s , 1 H)、6 . 58 (m , 1 H)、4 . 20 (t , 1 H)、3 . 22 (m , 2 H)。

【 0306 】

5 . 81 . (S) - 2 - アミノ - 3 - (4 - { 2 - アミノ - 6 - [2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - (2 - チオフェン - 3 - イル - フェニル) - エトキシ] - ピリミジン - 4 - イル } - フェニル) - プロピオン酸の合成

マイクロ波バイアル (20 ml 容) に、2 - ホルミルフェニルボロン酸 (290 mg、2 . 0 mmol)、3 - プロモ - チオフェン (326 mg、2 . 0 mmol) 及び 8 ml のアセトニトリルを投入した。この混合物に、4 ml の炭酸ナトリウム水溶液 (1 M)、その後 50 mg のジクロロビス - (トリフェニルホスフィン) - パラジウム (II) を添加した。反応容器を封止し、マイクロ波照射下 150 で 5 分間加熱した。冷却後、反応混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を蒸発させ、粗物質を得て、それを ISCO により精製して、211 mg の 2 - チオフェン - 3 - イル - ベンズアルデヒドを得た。

【 0307 】

フッ化テトラブチルアンモニウム (TBAF、0 . 1 ml の THF 溶液 (1 M)) を、0 で 10 ml の THF 中における 2 - チオフェン - 3 - イル - ベンズアルデヒド (100 mg、0 . 53 mmol) 及びトリフルオロメチルトリメチルシラン (0 . 1 ml、0 . 64 mmol) の溶液に添加した。混合物を室温まで加温し、4 時間攪拌した。その後、混合物を 3 ml の 1 M HCl で処理し、終夜攪拌した。生成物を酢酸エチル (3 × 20 ml) で抽出した。有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。有機溶媒を蒸発させ、0 . 12 g の 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - (2 - ピリミジン - 5 - イル - フェニル) - エタノールを得て、それを精製を行うことなく次の工程で直接使用した (収率 : 89%)。

【 0308 】

CS₂CO₃ (325 mg、1 . 0 mmol) を 10 ml の無水 THF 中における 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - (2 - チオフェン - 3 - イル - フェニル) - エタノール (72 mg、0 . 28 mmol) の溶液に添加した。混合物を 20 分間攪拌した。その後、2 - アミノ - 4 , 6 - ジクロロ - ピリミジン (36 . 7 mg、0 . 22 mmol) を添加し、混合物を反応が完了するまで 110 で加熱した。冷却後、5 ml の水を添加し、酢酸エチル (20 ml) を使用して、生成物を抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒をロータリーエバポレータにより除去し、67 mg の 4 - クロロ - 6 - [2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - (2 - ピリミジン - 5 - イル - フェニル) - エトキシ] - ピリミジン - 2 - イルアミンを得た (収率 : 78%)。

【 0309 】

マイクロ波バイアル (2 ml 容) に、上記の粗物質 (40 mg、0 . 1 mmol)、4 - ボロノ - L - フェニルアラニン (31 mg、0 . 15 mmol)、1 ml のアセトニトリル及び 0 . 7 ml の水を投入した。この混合物に、0 . 3 ml の炭酸ナトリウム水溶液 (1 M)、その後 5 mol % ジクロロビス (トリフェニルホスフィン) - パラジウム (II) を添加した。反応容器を封止し、マイクロ波を照射しながら 150 に 5 分間加熱した。冷却後、反応混合物を蒸発乾固させた。残渣を 2 . 5 ml のメタノールに溶解した後、分取 HPLC で精製して、11 . 8 mg の (S) - 2 - アミノ - 3 - (4 - { 2 - アミノ - 6 - [2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - (2 - チオフェン - 3 - イル - フェニル) - エトキシ] - ピリミジン - 4 - イル } - フェニル) - プロピオン酸を得た。¹H NMR (300 MHz , CD₃OD) (ppm) : 7 . 84 (d , J = 8 . 0 Hz , 2 H)、7 . 66 (d , J = 7 . 6 Hz , 1 H)、7 . 53 (m , 1 H)、7 . 40 (m , 5 H)

10

20

30

40

50

、7.30 (m, 1H)、7.17 (m, 1H)、6.91 (m, 1H)、6.82 (s, 1H)、4.23 (t, 1H)、3.25 (m, 2H)。

【0310】

5.82. (S)-2-アミノ-3-[4-(2-アミノ-6-{2,2,2-トリフルオロ-1-[2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-フェニル]-エトキシ}-ピリミジン-4-イル)-フェニル]-プロピオン酸の合成

マイクロ波バイアル(20ml容)に、2-ブromo-ベンズアルデヒド(208mg、1.0mmol)、1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(222mg、1.2mmol)及び8mlのアセトニトリルを投入した。この混合物に、2.4mlの炭酸ナトリウム水溶液(1M)、その後50mgのジクロロピス(トリフェニルホスフィン)-パラジウム(II)を添加した。反応容器を封止し、マイクロ波照射下150℃で5分間加熱した。冷却後、反応混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を蒸発させ、粗物質を得て、それをISCOにより精製して、181mgの2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンズアルデヒドを得た(96%の収率)。

10

【0311】

フッ化テトラブチルアンモニウム(0.1mlのTHF溶液(1M))を、0℃で10mlのTHF中における2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンズアルデヒド(100mg、0.53mmol)及びトリフルオロメチルトリメチルシラン(0.12ml、0.6mmol)の溶液に添加した。混合物を室温まで加温し、4時間攪拌した。その後、混合物を3mlの1M HClで処理し、終夜攪拌した。生成物を酢酸エチル(3×20ml)で抽出した。有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。有機溶媒を蒸発させ、0.12gの2,2,2-トリフルオロ-1-[2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-フェニル]-エタノールを得て、それを精製を行うことなく次の工程で直接使用した(収率:89%)。

20

【0312】

Cs₂CO₃(325mg、1.0mmol)を10mlの無水THF中における2,2,2-トリフルオロ-1-[2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-フェニル]-エタノール(60mg、0.2mmol)の溶液に添加し、混合物を20分間攪拌した。2-アミノ-4,6-ジクロロ-ピリミジン(32mg、0.2mmol)を添加した後、反応混合物を反応が完了するまで110℃で加熱した。冷却後、5mlの水を添加し、酢酸エチル(20ml)を使用して、生成物を抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒をロータリーエバポレータにより除去し、70mgの4-クロロ-6-{2,2,2-トリフルオロ-1-[2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-フェニル]-エトキシ}-ピリミジン-2-イルアミンを得た(収率:92%)。

30

【0313】

マイクロ波バイアル(2ml容)に、上記の粗物質(38mg、0.1mmol)、4-ボロノ-L-フェニルアラニン(31mg、0.15mmol)、1mlのアセトニトリル及び0.7mlの水を投入した。この混合物に、0.3mlの炭酸ナトリウム水溶液(1M)、その後5mol%ジクロロピス(トリフェニルホスフィン)-パラジウム(II)を添加した。反応容器を封止し、マイクロ波照射下150℃に5分間加熱した。冷却後、混合物を蒸発乾固させ、残渣を2.5mlのメタノールに溶解した後、分取HPLCで精製して、5.6mgの(S)-2-アミノ-3-[4-(2-アミノ-6-{2,2,2-トリフルオロ-1-[2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-フェニル]-エトキシ}-ピリミジン-4-イル)-フェニル]-プロピオン酸を得た。

40

【0314】

5.83. (S)-2-アミノ-3-(4-{6-[2,2,2-トリフルオロ-1-(2-フラン-3-イル)-フェニル]-エトキシ}-ピリミジン-4-イル)-フェニル)-プロピオン酸の合成

マイクロ波バイアル(20ml容)に、2-ホルミルフェニルボロン酸(298mg、

50

2.0 mmol)、3-プロモ-フラン(350 mg、2.4 mmol)及び8 mlのアセトニトリルを投入した。この混合物に、4 mlの炭酸ナトリウム水溶液(1 M)、その後100 mgのジクロロビス-(トリフェニルホスフィン)-パラジウム(II)を添加した。反応容器を封止し、マイクロ波照射下150 で5分間加熱した。冷却後、反応混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を蒸発させ、粗物質を得て、それをISCOにより精製して、110 mgの2-フラン-3-イル-ベンズアルデヒド(30%の収率)を得た。

【0315】

フッ化テトラブチルアンモニウム(0.1 mlのTHF溶液(1 M))を、0 で10 mlのTHF中における2-フラン-3-イル-ベンズアルデヒド(110 mg、0.64 mmol)及びトリフルオロメチルトリメチルシラン(109 mg、0.78 mmol)の溶液に添加した。混合物を室温まで加温し、4時間攪拌した。その後、混合物を3 mlの1 M HClで処理し、終夜攪拌した。生成物を酢酸エチル(3×20 ml)で抽出した。有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。有機溶媒を蒸発させ、0.130 gの2,2,2-トリフルオロ-1-(2-フラン-3-イル-フェニル)-エタノールを得て、それを精製を行うことなく次の工程で直接使用した(収率:90%)。

10

【0316】

60パーセントのNaH(12 mg、0.3 mmol)を10 mlの無水THF中における2,2,2-トリフルオロ-1-(2-フラン-3-イル-フェニル)-エタノール(54 mg、0.2 mmol)の溶液に添加した。混合物を20分間攪拌し、その後4,6-ジクロロ-ピリミジン(30 mg、0.2 mmol)を添加した。その後、混合物を反応が完了するまで70 で加熱した。冷却後、5 mlの水を添加し、反応を停止させ、酢酸エチル(20 ml)を使用して、生成物を抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒をロータリーエバポレータにより除去し、67 mgの4-クロロ-6-[2,2,2-トリフルオロ-1-(2-フラン-3-イル-フェニル)-エトキシ]-ピリミジンを得た(収率:94%)。

20

【0317】

マイクロ波バイアル(2 ml容)に、上記の粗物質(38 mg、0.1 mmol)、4-ボロノ-L-フェニルアラニン(31 mg、0.15 mmol)、1 mlのアセトニトリル及び0.7 mlの水を投入した。この混合物に、0.3 mlの炭酸ナトリウム水溶液(1 M)、その後5 mol%のジクロロビス(トリフェニルホスフィン)-パラジウム(II)を添加した。反応容器を封止し、マイクロ波照射下150 に5分間加熱した。冷却後、反応混合物を蒸発乾固させ、残渣を2.5 mlのメタノールに溶解した後、分取HPLCで精製して、6 mgの(S)-2-アミノ-3-(4-{6-[2,2,2-トリフルオロ-1-(2-フラン-3-イル-フェニル)-エトキシ]-ピリミジン-4-イル}-フェニル)-プロピオン酸を得た。¹H NMR(300 MHz, CD₃OD)(ppm): 8.82(s, 1H)、8.13(d, J = 8.4 Hz, 2H)、7.73(m, 2H)、7.46(m, 6H)、6.82(m, 1H)、6.54(s, 1H)、4.20(t, 1H)、3.22(m, 2H)。

30

【0318】

5.84. (S)-2-アミノ-3-(4-{6-[2,2,2-トリフルオロ-1-(2-フラン-2-イル-フェニル)-エトキシ]-ピリミジン-4-イル}-フェニル)-プロピオン酸の合成

40

マイクロ波バイアル(20 ml容)に、2-ホルミルフェニルボロン酸(298 mg、2.0 mmol)、2-プロモ-フラン(350 mg、2.4 mmol)及び8 mlのアセトニトリルを投入した。この混合物に、4 mlの炭酸ナトリウム水溶液(1 M)、その後100 mgのジクロロビス-(トリフェニルホスフィン)-パラジウム(II)を添加した。反応容器を封止し、マイクロ波照射下150 で5分間加熱した。冷却後、反応混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を蒸発させ、粗物質を得て、それをISCOにより精製して、123 mgの2-フラン-2-イル-ベンズアルデヒドを得た(34%の収率)。

【0319】

50

フッ化テトラブチルアンモニウム (0.1 ml の THF 溶液 (1 M)) を、0 で 10 ml の THF 中における 2 - フラン - 2 - イル - ベンズアルデヒド (123 mg、0.71 mmol) 及びトリフルオロメチルトリメチルシラン (120 mg、0.86 mmol) の溶液に添加した。混合物を室温まで加温し、4 時間撹拌した。その後、反応混合物を 3 ml の 1 M HCl で処理し、終夜撹拌した。生成物を酢酸エチル (3 × 20 ml) で抽出した。有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。有機溶媒を蒸発させ、0.150 g の 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - (2 - フラン - 3 - イル - フェニル) - エタノールを得て、それを精製を行うことなく次の工程で直接使用した (収率: 90%)。

【0320】

60 パーセントの NaH (12 mg、0.3 mmol) を 10 ml の無水 THF 中における 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - (2 - フラン - 2 - イル - フェニル) - エタノール (55 mg、0.2 mmol) の溶液に添加した。混合物を 20 分間撹拌し、その後 4, 6 - ジクロロ - ピリミジン (29 mg、0.2 mmol) を添加した。その後、混合物を反応が完了するまで 110 で加熱した。冷却後、5 ml の水を添加し、酢酸エチル (20 ml) を使用して、生成物を抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒をロータリーエバポレータにより除去し、60 mg の 4 - クロロ - 6 - [2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - (2 - フラン - 2 - イル - フェニル) - エトキシ] - ピリミジンを得た (収率 80%)。

10

【0321】

マイクロ波バイアル (2 ml 容) に、上記の粗物質 (60 mg、0.2 mmol)、4 - ボロノ - L - フェニルアラニン (62 mg、0.3 mmol)、1 ml のアセトニトリル及び 0.6 ml の水を投入した。この混合物に、0.4 ml の炭酸ナトリウム水溶液 (1 M)、その後 5 mol % のジクロロビス (トリフェニルホスフィン) - パラジウム (II) を添加した。反応容器を封止し、マイクロ波照射下 150 に 5 分間加熱した。冷却後、反応混合物を蒸発乾固させ、残渣を 2.5 ml のメタノールに溶解して、分取 HPLC で精製して、6 mg の (S) - 2 - アミノ - 3 - (4 - {6 - [2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - (2 - フラン - 2 - イル - フェニル) - エトキシ] - ピリミジン - 4 - イル} - フェニル) - プロピオン酸を得た。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) (ppm): 8.66 (s, 1H)、8.11 (d, J = 8.4 Hz, 2H)、7.77 (m, 2H)、7.54 (m, 6H)、6.86 (d, J = 3.3 Hz, 1H)、6.66 (m, 1H)、4.20 (t, 1H)、3.22 (m, 2H)。

20

30

【0322】

5.85. 更なる化合物

当該技術分野で既知の及び / 又は本明細書に記載の方法を用いて調製した更なる化合物は以下に挙げられる。

【0323】

【表 1】

化合物	LCMS (M+1)	HPLC方法 (時間(分))
(S)-2-アミノ-3-(4-(5-(2-フルオロ-4,5-ジメトキシベンジルアミノ)ピラジン-2-イル)フェニル)プロパン酸	426	C(3.04)
(S)-2-アミノ-3-(4-(2-アミノ-6-(4-(2-メトキシフェニル)ピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)フェニル)プロパン酸	448	I(3.03)
(S)-2-アミノ-3-(4-(6-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシベンジルアミノ)-2-(ジメチルアミノ)ピリミジン-4-イル)フェニル)プロパン酸	507	J(3.21)
(S)-2-アミノ-3-(4-(5-(3,4-ジメチルベンジルアミノ)ピラジン-2-イル)フェニル)プロパン酸	377	C(3.15)
(S)-2-アミノ-3-(4-(5-(ピフェニル-2-イルメチルアミノ)ピラジン-2-イル)フェニル)プロパン酸	425	D(4.00)
2-アミノ-3-(4-(2-アミノ-6-(4-(トリフルオロメチル)ベンジルアミノ)ピリミジン-4-イル)フェニル)プロパン酸(S)-エチル	460	F(2.52)
(S)-2-アミノ-3-(4-(5-(シクロペンチルメチルアミノ)ピラジン-2-イル)フェニル)プロパン酸	341	C(2.77)
(2S)-2-アミノ-3-(4-(2-アミノ-6-(3-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)フェニル)プロパン酸	472	A(2.87)
(2S)-2-アミノ-3-(4-(2-アミノ-6-(1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イルアミノ)ピリミジン-4-イル)フェニル)プロパン酸	404	A(2.65)
(S)-2-アミノ-3-(4-(2-アミノ-6-(R)-1-(ナフタレン-2-イル)エトキシ)ピリミジン-4-イル)フェニル)プロパン酸	429	A(2.73)
(2S)-2-アミノ-3-(4-(2-アミノ-6-(1,2-ジフェニルエチルアミノ)ピリミジン-4-イル)フェニル)プロパン酸	454	K(1.34)
(S)-2-アミノ-3-(4-(2-アミノ-6-(R)-1-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)フェニル)エチルアミノ)ピリミジン-4-イル)フェニル)プロパン酸	510	D(2.02)
(S)-2-アミノ-3-(4-(4-アミノ-6-(R)-1-(4'-メトキシピフェニル-4-イル)エチルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イル)フェニル)プロパン酸	485	J(2.99)

10

20

30

40

2-アミノ-3-(1-(4-アミノ-6-(R)-1-(ナフタレン-2-イル)エチルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)プロパン酸	436	B(2.25)	
(2S)-2-アミノ-3-(4-(4-アミノ-6-(1-(4-フルオロナフタレン-1-イル)エチルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イル)フェニル)プロパン酸	447	H(1.68)	
(S)-2-アミノ-3-(4-(4-アミノ-6-(3'-フルオロピフェニル-4-イル)メチルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イル)フェニル)プロパン酸	459	J(2.89)	10
2-アミノ-3-(4-(4-アミノ-6-(R)-1-(ナフタレン-2-イル)エチルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イル)-2-フルオロフェニル)プロパン酸	447	A(2.88)	
(S)-2-アミノ-3-(4-(2-アミノ-6-(R)-2,2,2-トリフルオロ-1-(3'-メトキシピフェニル-4-イル)エトキシ)ピリミジン-4-イル)フェニル)プロパン酸	539	M(3.83)	
(2S)-2-アミノ-3-(4-(4-アミノ-6-(2,2,2-トリフルオロ-1-(3'-フルオロピフェニル-2-イル)エトキシ)-1,3,5-トリアジン-2-イル)フェニル)プロパン酸	528	F(3.41)	20
(2S)-2-アミノ-3-(4-(4-アミノ-6-(1-(4-tert-ブチルフェニル)エチルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イル)フェニル)プロパン酸	435	J(1.82)	
(2S)-2-アミノ-3-(4-(2-アミノ-6-(2,2,2-トリフルオロ-1-(3'-フルオロピフェニル-4-イル)エトキシ)ピリミジン-4-イル)フェニル)プロパン酸	527	D(2.09)	
(2S)-2-アミノ-3-(4-(4-アミノ-6-(6,7-ジヒドロキシ-1-メチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-1,3,5-トリアジン-2-イル)フェニル)プロパン酸	437	B(2.47)	30
(2S)-2-アミノ-3-(4-(4-アミノ-6-(2,2,2-トリフルオロ-1-(3'-メチルピフェニル-4-イル)エトキシ)-1,3,5-トリアジン-2-イル)フェニル)プロパン酸	524	D(2.22)	
(S)-2-アミノ-3-(4-(4-アミノ-6-(R)-1-(ナフタレン-2-イル)エチルアミノ)ピリミジン-2-イル)フェニル)プロパン酸	428	A(2.90)	
(S)-2-アミノ-3-(4-(2-アミノ-6-(ベンジルチオ)ピリミジン-4-イル)フェニル)プロパン酸	379	E(1.66)	40
(2S)-2-アミノ-3-(4-(2-アミノ-6-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4'-フルオロピフェニル-4-イル)エトキシ)ピリミジン-4-イル)フェニル)プロパン酸	527	E(2.07)	

(2S) - 2 - アミノ - 3 - (4 - (6 - (3 - (4 - クロロフェノキシ) ピペリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) フェニル) プロパン酸	4 5 3	A (2. 67)
(S) - 3 - (4 - (4 - アミノ - 6 - ((R) - 1 - (ナフタレン - 2 - イル) エチルアミノ) - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イル) フェニル) - 2 - (2 - アミノアセトアミド) プロパン酸	4 8 6	J (2. 83)
(S) - 2 - アミノ - 3 - (4 - (6 - ((R) - 1 - (ナフタレン - 2 - イル) エチルアミノ) - 2 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) フェニル) プロパン酸	4 8 1	A (3. 70)
(S) - 2 - アミノ - 3 - (4 - (2 - アミノ - 6 - (4 - (3 - クロロフェニル) ピペラジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) フェニル) プロパン酸	4 5 3	L (0. 72)
(S) - 2 - アミノ - 3 - (4 - (2 - アミノ - 6 - ((R) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - フェニルエトキシ) ピリミジン - 4 - イル) フェニル) プロパン酸	4 3 3	E (1. 77)
(2S) - 2 - アミノ - 3 - (4 - (2 - アミノ - 6 - (1, 4 - ジフェニルブチルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) フェニル) プロパン酸	4 8 2	A (3. 15)
(2S) - 2 - アミノ - 3 - (4 - (6 - (1 - (3' - クロロピフェニル - 2 - イル) - 2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) ピリミジン - 4 - イル) フェニル) プロパン酸	5 2 8	E (2. 35)
(2S) - 2 - アミノ - 3 - (4 - (4 - アミノ - 6 - (1 - (ピフェニル - 4 - イル) - 2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イル) フェニル) プロパン酸	5 1 0	D (2. 14)
(2S) - 2 - アミノ - 3 - (4 - (2 - アミノ - 6 - (2, 2, 3, 3, 3 - ペンタフルオロ - 1 - (3 - フルオロ - 4 - メチルフェニル) プロポキシ) ピリミジン - 4 - イル) フェニル) プロパン酸	5 1 5	N (3. 34)
2 - アミノ - 3 - (4 - (2 - アミノ - 6 - ((R) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - (3' - メトキシピフェニル - 4 - イル) エトキシ) ピリミジン - 4 - イル) フェニル) プロパン酸 (S) - エチル	5 6 7	N (2. 17)
(S) - 2 - アミノ - 3 - (4 - (2 - アミノ - 6 - ((S) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - (3' - メトキシピフェニル - 4 - イル) エトキシ) ピリミジン - 4 - イル) フェニル) プロパン酸	5 3 9	N (3. 36)
(2S) - 2 - アミノ - 3 - (4 - (2 - アミノ - 6 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - (3 - フルオロ - 3' - メトキシピフェニル - 4 - イル) エトキシ) ピリミジン - 4 - イル) フェニル) プロパン酸	5 5 7	O (3. 52)

10

20

30

40

(2S)-2-アミノ-3-(4-(2-アミノ-6-(1-(3'-ジメチルアミノ)ピフェニル-2-イル))-2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリミジン-4-イル)フェニル)プロパン酸	5 5 2	Q (3. 0 0)	
(2S)-2-アミノ-3-(4-(2-アミノ-6-(2,2,2-トリフルオロ-1-(3'-メトキシ-5-メチルピフェニル-2-イル)エトキシ)ピリミジン-4-イル)フェニル)プロパン酸	5 5 3	N (3. 6 3)	
(2S)-2-アミノ-3-(4-(2-アミノ-6-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4'-メトキシ-5-メチルピフェニル-2-イル)エトキシ)ピリミジン-4-イル)フェニル)プロパン酸	5 5 3	N (3. 6 1)	10
(2S)-2-アミノ-3-(4-(2-アミノ-6-(2,2,2-トリフルオロ-1-(3'-メトキシ-3-(メチルスルホニル)ピフェニル-4-イル)エトキシ)ピリミジン-4-イル)フェニル)プロパン酸	6 1 7	O (3. 2 8)	
(2S)-2-アミノ-3-(4-(2-アミノ-6-(1-(2-(シクロプロピルメトキシ)-4-フルオロフェニル))-2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリミジン-4-イル)フェニル)プロパン酸	5 2 1	N (1. 5 7)	20
(2S)-2-アミノ-3-(4-(6-(1-(2-(シクロプロピルメトキシ)-4-フルオロフェニル))-2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリミジン-4-イル)フェニル)プロパン酸	5 0 7	N (1. 6 2)	
(2S)-2-アミノ-3-(4-(2-アミノ-6-(2,2,2-トリフルオロ-1-(2-(イソペンチルオキシ)フェニル)エトキシ)ピリミジン-4-イル)フェニル)プロパン酸	5 2 0	N (1. 6 9)	
(2S)-2-アミノ-3-(4-(5-(2,2,2-トリフルオロ-1-(3'-フルオロピフェニル-4-イル)エトキシ)ピラジン-2-イル)フェニル)プロパン酸	5 1 2	--	30
(2S)-2-アミノ-3-(4-(2-アミノ-6-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4'-メトキシピフェニル-2-イル)エトキシ)ピリミジン-4-イル)フェニル)プロパン酸	5 3 9	N (3. 5 0)	
(2S)-2-アミノ-3-(4-(2-アミノ-6-(1-(3'-カルバモイルピフェニル-2-イル))-2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリミジン-4-イル)フェニル)プロパン酸	5 5 2	N (3. 1 4)	
(2S)-2-アミノ-3-(4-(2-アミノ-6-(1-(4'-カルバモイルピフェニル-2-イル))-2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリミジン-4-イル)フェニル)プロパン酸	5 5 2	N (3. 0 5)	
(2S)-2-アミノ-3-(4-(2-アミノ-6-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-(2-メトキシフェノキシ)フェニル)エトキシ)ピリミジン-4-イル)フェニル)プロパン酸	5 5 5	N (1. 5 5)	40

(2S)-2-アミノ-3-(4-(6-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-(2-メトキシフェノキシ)フェニル)エトキシ)ピリミジン-4-イル)フェニル)プロパン酸	541	N(1.59)
(2S)-2-アミノ-3-(4-(6-(2,2,2-トリフルオロ-1-(2-(イソペンチルオキシ)フェニル)エトキシ)ピリミジン-4-イル)フェニル)プロパン酸	505	N(1.74)
(2S)-3-(4-(6-(1-(3'-アセトアミドビフェニル-2-イル)-2,2,2-トリフルオロエトキシ)-2-アミノピリミジン-4-イル)フェニル)-2-アミノプロパン酸	566	N(3.18)
(2S)-3-(4-(6-(1-(4'-アセトアミドビフェニル-2-イル)-2,2,2-トリフルオロエトキシ)-2-アミノピリミジン-4-イル)フェニル)-2-アミノプロパン酸	566	N(3.23)
(2S)-2-アミノ-3-(4-(2-アミノ-6-(1-(4-シアノフェニル)-2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリミジン-4-イル)フェニル)プロパン酸	458	--
2-アミノ-3-(4-(2-アミノ-6-(R)-2,2,2-トリフルオロ-1-p-トリルエトキシ)ピリミジン-4-イル)フェニル)プロパン酸(S)-エチル	475	--
(2S)-2-アミノ-3-(4-(2-アミノ-6-(2,2,2-トリフルオロ-1-(1-メトキシビシクロ[2.2.2]オクタ-5-エン-2-イル)エトキシ)ピリミジン-4-イル)フェニル)プロパン酸	493	O(2.97)
(2S)-2-アミノ-3-(4-(2-アミノ-6-(1-(4-(シクロペンチルオキシ)フェニル)-2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリミジン-4-イル)フェニル)プロパン酸	517	N(1.61)
(2S)-2-アミノ-3-(4-(6-(1-(4-(シクロペンチルオキシ)フェニル)-2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリミジン-4-イル)フェニル)プロパン酸	503	N(1.67)
(2S)-2-アミノ-3-(4-(2-アミノ-6-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-(3-メトキシフェノキシ)フェニル)エトキシ)ピリミジン-4-イル)フェニル)プロパン酸	556	N(1.59)
(2S)-2-アミノ-3-(4-(2-アミノ-6-(1-(4,5-ジメトキシビフェニル-2-イル)-2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリミジン-4-イル)フェニル)プロパン酸	569	S(3.34)
(2S)-2-アミノ-3-(4-(2-アミノ-6-(1-(4,5-ジメトキシ-3'-メチルビフェニル-2-イル)-2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリミジン-4-イル)フェニル)プロパン酸	583	S(3.50)
(2S)-2-アミノ-3-(4-(5-(2,2,2-トリフルオロ-1-(2'-メチルビフェニル-2-イル)エトキシ)ピラジン-2-イル)フェニル)プロパン酸	508	--

10

20

30

40

(2S)-2-アミノ-3-(4-(6-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-(3-メトキシフェノキシ)フェニル)エトキシ)ピリミジン-4-イル)フェニル)プロパン酸	541	N(1.64)	
(2S)-2-アミノ-3-(4-(2-アミノ-6-(1-(2-(3,5-ジフルオロフェノキシ)フェニル)-2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリミジン-4-イル)フェニル)プロパン酸	561	N(1.64)	
(2S)-2-アミノ-3-(4-(2-アミノ-6-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-(4-メトキシフェノキシ)フェニル)エトキシ)ピリミジン-4-イル)フェニル)プロパン酸	556	N(1.58)	
(2S)-2-アミノ-3-(4-(2-アミノ-6-(1-(4'-((S)-2-アミノ-2-カルボキシエチル)ピフェニル-2-イル)-2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリミジン-4-イル)フェニル)プロパン酸	596	--	
(2S)-2-アミノ-3-(4-(2-アミノ-6-(1-(2-プロモフェニル)-2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリミジン-4-イル)フェニル)プロパン酸	513	--	
(2S)-2-アミノ-3-(4-(5-(2,2,2-トリフルオロ-1-(3'-メチルピフェニル-2-イル)エトキシ)ピラジン-2-イル)フェニル)プロパン酸	508	--	10
(2S)-2-アミノ-3-(4-(2-アミノ-6-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-メトキシピフェニル-2-イル)エトキシ)ピリミジン-4-イル)フェニル)プロパン酸	539	S(3.51)	
(2S)-2-アミノ-3-(4-(5-(2,2,2-トリフルオロ-1-(2-(4-メチルチオフェン-3-イル)フェニル)エトキシ)ピラジン-2-イル)フェニル)プロパン酸	514	--	20
(2S)-2-アミノ-3-(4-(2-アミノ-6-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-メトキシ-3'-メチルピフェニル-2-イル)エトキシ)ピリミジン-4-イル)フェニル)プロパン酸	553	S(3.66)	30
(2S)-2-アミノ-3-(4-(2-アミノ-6-(2,2,2-トリフルオロ-1-(3'-(ヒドロキシメチル)ピフェニル-2-イル)エトキシ)ピリミジン-4-イル)フェニル)プロパン酸	539	--	
(2S)-2-アミノ-3-(4-(2-アミノ-6-(1-(3'-シアノピフェニル-2-イル)-2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリミジン-4-イル)フェニル)プロパン酸	534	--	
(2S)-2-アミノ-3-(4-(6-(1-(2-(3,5-ジフルオロフェノキシ)フェニル)-2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリミジン-4-イル)フェニル)プロパン酸	547	N(1.69)	40

(2S)-2-アミノ-3-(4-(6-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-(4-メトキシフェノキシ)フェニル)エトキシ)ピリミジン-4-イル)フェニル)プロパン酸	541	N(1.63)	
(2S)-2-アミノ-3-(4-(2-アミノ-6-(2,2,2-トリフルオロ-1-(2-(4-メチルチアゾール-2-イル)チオフェン-3-イル)エトキシ)ピリミジン-4-イル)フェニル)プロパン酸	536	--	
(2S)-2-アミノ-3-(4-(2-アミノ-6-(2,2,2-トリフルオロ-1-(5-(4-メトキシフェニル)イソキサゾール-3-イル)エトキシ)ピリミジン-4-イル)フェニル)プロパン酸	530	O(3.14)	10
(2S)-2-アミノ-3-(4-(2-アミノ-6-(2,2,2-トリフルオロ-1-(1-フェニル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)エトキシ)ピリミジン-4-イル)フェニル)プロパン酸	567	O(3.24)	
(2S)-2-アミノ-3-(4-(2-アミノ-6-(1-(2-(シクロヘキシルオキシ)-4-メチルフェニル)-2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリミジン-4-イル)フェニル)プロパン酸	545	N(1.76)	20
(2S)-2-アミノ-3-(4-(2-アミノ-6-(1-(2-(シクロペンチルオキシ)-4-メチルフェニル)-2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリミジン-4-イル)フェニル)プロパン酸	532	N(1.71)	
(2S)-2-アミノ-3-(4-(2-アミノ-6-(1-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イル)-2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリミジン-4-イル)フェニル)プロパン酸	490	O(2.66)	
(2S)-2-アミノ-3-(4-(2-アミノ-6-(2,2,2-トリフルオロ-1-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)エトキシ)ピリミジン-4-イル)フェニル)プロパン酸	437	--	30
(2S)-2-アミノ-3-(4-(6-(1-(2-(シクロペンチルオキシ)-4-メチルフェニル)-2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリミジン-4-イル)フェニル)プロパン酸	517	N(1.78)	
(2S)-2-アミノ-3-(4-(6-(1-(2-(シクロヘキシルオキシ)-4-メチルフェニル)-2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリミジン-4-イル)フェニル)プロパン酸	531	N(1.87)	
(2S)-2-アミノ-3-(4-(2-アミノ-6-(2,2,2-トリフルオロ-1-(ピリジン-3-イル)エトキシ)ピリミジン-4-イル)フェニル)プロパン酸	434	--	40
(2S)-2-アミノ-3-(4-(2-アミノ-6-(1-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリミジン-4-イル)フェニル)プロパン酸	451	--	

(S) - 2 - アミノ - 3 - (4 - (2 - アミノ - 6 - (3 - ヒドロキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) フェニル) プロパン酸	3 5 1	--	
(2S) - 2 - アミノ - 3 - (4 - (2 - アミノ - 6 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - (3' - ヒドロキシビフェニル - 2 - イル) エトキシ) ピリミジン - 4 - イル) フェニル) プロパン酸	5 2 6	--	
(S) - 2 - アミノ - 3 - (4 - (2 - アミノ - 6 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) ピリミジン - 4 - イル) フェニル) プロパン酸	3 7 1	--	
(2S) - 2 - アミノ - 3 - (4 - (2 - アミノ - 6 - (1 - (3', 5' - ジフルオロビフェニル - 2 - イル) - 2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) ピリミジン - 4 - イル) フェニル) プロパン酸	5 4 6	--	10
(2S) - 2 - アミノ - 3 - (4 - (6 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - (3' - フルオロビフェニル - 3 - イル) エトキシ) ピラジン - 2 - イル) フェニル) プロパン酸	5 1 2	--	
(2S) - 2 - アミノ - 3 - (4 - (2 - アミノ - 6 - (1 - (5 - エトキシ - 2 - メチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 6 - イル) - 2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) ピリミジン - 4 - イル) フェニル) プロパン酸	5 3 3	O (3. 1 6)	
(2S) - 2 - アミノ - 3 - (4 - (2 - アミノ - 6 - (1 - (ベンゾフラン - 5 - イル) - 2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) ピリミジン - 4 - イル) フェニル) プロパン酸	4 7 3	--	20
(2S) - 2 - アミノ - 3 - (4 - (2 - アミノ - 6 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - (2 - m - トリルフラン - 3 - イル) エトキシ) ピリミジン - 4 - イル) フェニル) プロパン酸	5 1 3	--	
3 - (4 - (2 - アミノ - 6 - ((R) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - (3' - メトキシビフェニル - 4 - イル) エトキシ) ピリミジン - 4 - イル) フェニル) - 2 - (2 - アミノアセトアミド) プロパン酸 (S) - エチル	5 9 6	N (3. 5 5)	
(2S) - 2 - アミノ - 3 - (4 - (6 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - (2 - (4 - メチルチオフェン - 3 - イル) フェニル) エトキシ) ピラジン - 2 - イル) フェニル) プロパン酸	5 1 4	--	30
(2S) - 2 - アミノ - 3 - (4 - (2 - アミノ - 6 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - (5 - メチル - 3 - フェニルイソオキサゾール - 4 - イル) エトキシ) ピリミジン - 4 - イル) フェニル) プロパン酸	5 1 4	N (3. 1 2)	
(S) - 2 - アミノ - 3 - (4 - (2 - アミノ - 6 - (3 - (メチルチオ) フェニル) ピリミジン - 4 - イル) フェニル) プロパン酸	3 8 1	--	
(2S) - 2 - アミノ - 3 - (4 - (2 - アミノ - 6 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - (3' - (メチルチオ) ビフェニル - 2 - イル) エトキシ) ピリミジン - 4 - イル) フェニル) プロパン酸	5 5 5	--	40

(2S) - 2-アミノ-3-(4-(2-アミノ-6-(1-(3'-((ジメチルアミノ)メチル)ピフェニル-2-イル))-2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリミジン-4-イル)フェニル)プロパン酸	5 6 6	--	
(S) - 2-アミノ-3-(4-(2-アミノ-6-(3-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ピリミジン-4-イル)フェニル)プロパン酸	4 1 9	--	
(2S) - 2-アミノ-3-(4-(2-アミノ-6-(2,2,2-トリフルオロ-1-(3'-(トリフルオロメトキシ)ピフェニル-2-イル)エトキシ)ピリミジン-4-イル)フェニル)プロパン酸	5 9 3	--	10
(S) - 3-(4-(2-アミノ-6-((R)-2,2,2-トリフルオロ-1-(3'-メトキシピフェニル-4-イル)エトキシ)ピリミジン-4-イル)フェニル)-2-(2-アミノアセトアミド)プロパン酸	5 9 6	N (1. 5 1)	
(2S) - 2-アミノ-3-(4-(2-アミノ-6-(2,2,2-トリフルオロ-1-(1-メチル-5-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)エトキシ)ピリミジン-4-イル)フェニル)プロパン酸	5 1 3	N (2. 8 8)	
(2S) - 2-アミノ-3-(4-(2-アミノ-6-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-(メチルスルホニル)フェニル)エトキシ)ピリミジン-4-イル)フェニル)プロパン酸	5 1 1	--	20
(S) - 2-アミノ-3-(4-(2-アミノ-6-((R)-1-(3'-(ジメチルアミノ)ピフェニル-2-イル))-2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリミジン-4-イル)フェニル)プロパン酸	5 5 2	S (3. 0 9)	
(2S) - 2-アミノ-3-(4-(2-アミノ-6-(1-(2-クロロ-4-(メチルスルホニル)フェニル)-2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリミジン-4-イル)フェニル)プロパン酸	5 4 5	--	30
(2S) - 2-アミノ-3-(4-(2-アミノ-6-(2,2,2-トリフルオロ-1-(3-(フラン-2-イル)チオフェン-2-イル)エトキシ)ピリミジン-4-イル)フェニル)プロパン酸	5 0 5	--	
(2S) - 2-アミノ-3-(4-(2-アミノ-6-(1-(2-(シクロペンチルオキシ)-4-フルオロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリミジン-4-イル)フェニル)プロパン酸	5 4 3	N (1. 6 6)	
(2S) - 2-アミノ-3-(4-(2-アミノ-6-(2,2,2-トリフルオロ-1-(2-(3-メトキシフェニル)シクロヘキサ-1-エニル)エトキシ)ピリミジン-4-イル)フェニル)プロパン酸	5 4 3	O (3. 5 9)	40

(2S)-2-アミノ-3-(4-(2-アミノ-6-(2,2,2-トリフルオロ-1-(ピリミジン-5-イル)エトキシ)ピリミジン-4-イル)フェニル)プロパン酸	435	--	
(2S)-2-アミノ-3-(4-(5-(2,2,2-トリフルオロ-1-(3'-メトキシビフェニル-3-イル)エトキシ)ピラジン-2-イル)フェニル)プロパン酸	524	--	
(S)-2-アミノ-3-(4-(2-アミノ-6-(S)-1-(3'-(ジメチルアミノ)ビフェニル-2-イル)-2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリミジン-4-イル)フェニル)プロパン酸	552	N(3.08)	10
(2S)-2-アミノ-3-(4-(2-アミノ-6-(2,2,2-トリフルオロ-1-(2-(フラン-2-カルボキシアミド)フェニル)エトキシ)ピリミジン-4-イル)フェニル)プロパン酸	542	N(2.61)	
(2S)-2-アミノ-3-(4-(2-アミノ-6-(1-(4-クロロ-2-(メチルスルホニル)フェニル)-2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリミジン-4-イル)フェニル)プロパン酸	545	--	
2-アミノ-3-(4-(2-アミノ-6-(R)-2,2,2-トリフルオロ-1-(3'-メトキシビフェニル-4-イル)エトキシ)ピリミジン-4-イル)フェニル)プロパン酸(S)-イソプロピル	581	--	20
(2S)-2-アミノ-3-(4-(6-(1-(2-(シクロペンチルオキシ)-4-フルオロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリミジン-4-イル)フェニル)プロパン酸	520	N(1.73)	
(2S)-2-アミノ-3-(4-(6-(1-(2-(シクロヘキシルオキシ)-4-フルオロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリミジン-4-イル)フェニル)プロパン酸	534	N(1.81)	
(2S)-2-アミノ-3-(4-(2-アミノ-6-(2,2,2-トリフルオロ-1-(1-(チオフェン-2-イル)シクロヘキシル)エトキシ)ピリミジン-4-イル)フェニル)プロパン酸	521	O(3.36)	30
(2S)-2-アミノ-3-(4-(2-(2,2,2-トリフルオロ-1-(3'-メトキシビフェニル-4-イル)エトキシ)チアゾール-5-イル)フェニル)プロパン酸	529	Q(2.30)	
(2S)-2-アミノ-3-(4-(2-アミノ-6-(1-(2-(シクロヘキシルオキシ)-4-フルオロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリミジン-4-イル)フェニル)プロパン酸	549	N(1.70)	
(2S)-2-アミノ-3-(4-(2-アミノ-6-(2,2,2-トリフルオロ-1-(1-(4-メトキシフェニル)シクロヘキシル)エトキシ)ピリミジン-4-イル)フェニル)プロパン酸	545	O(3.41)	40

(2S) - 2-アミノ-3-(4-(6-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)エトキシ)ピリミジン-4-イル)フェニル)プロパン酸	450	N(1.50)	
(2S) - 2-アミノ-3-(4-(2-アミノ-6-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)エトキシ)ピリミジン-4-イル)フェニル)プロパン酸	465	N(1.45)	
(2S) - 2-アミノ-3-(4-(2-アミノ-6-(オキサゾール-2-イル(フェニル)メトキシ)ピリミジン-4-イル)フェニル)プロパン酸	432	O(1.76)	
(S) - 2-アミノ-3-(4-(2-アミノ-6-(1-シクロヘキシル-2, 2, 2-トリフルオロエチリデンアミノオキシ)ピリミジン-4-イル)フェニル)プロパン酸	452	O(3.47)	
(2S) - 2-アミノ-3-(4-(2-アミノ-6-(1-(2-(3-(ジメチルアミノ)フェニル)フラン-3-イル)-2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)ピリミジン-4-イル)フェニル)プロパン酸	543	N(3.02)	
(2S) - 2-アミノ-3-(4-(2-アミノ-6-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-(5-フェニルチオフェン-2-イル)エトキシ)ピリミジン-4-イル)フェニル)プロパン酸	515	N(3.39)	
2-アミノ-3-(4-(2-アミノ-6-(R)-2, 2, 2-トリフルオロ-1-(3'-メトキシビフェニル-4-イル)エトキシ)ピリミジン-4-イル)フェニル)プロパン酸(S)-フェニル	615	Q(3.00)	
(S) - 2-アミノ-3-(4-(2-アミノ-6-(R)-1-(3'-((ジメチルアミノ)メチル)ビフェニル-4-イル)-2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)ピリミジン-4-イル)フェニル)プロパン酸	566	N(2.60)	
(S) - 2-アミノ-3-(4-(1-(3-メトキシベンゾイル)-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)プロパン酸	366	O(2.55)	
(2S) - 2-アミノ-3-(4-(6-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-(5-フェニルフラン-2-イル)エトキシ)ピリミジン-4-イル)フェニル)プロパン酸	484	N(3.65)	
(2S) - 2-アミノ-3-(4-(2-アミノ-6-(1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)ピリミジン-4-イル)フェニル)プロパン酸	486	N(3.14)	
(S, E) - 2-アミノ-3-(4-(2-アミノ-6-(4-(トリフルオロメチル)スチリル)ピリミジン-4-イル)フェニル)プロパン酸	429	N(2.94)	
(2S) - 2-アミノ-3-(4-(2-アミノ-6-(1-(3, 4-ジクロロフェニル)-2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)ピリミジン-4-イル)フェニル)プロパン酸	502	N(3.31)	

10

20

30

40

(2S)-2-アミノ-3-(4-(2-アミノ-6-(1-(4-クロロ-3-フルオロフェニル))-2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリミジン-4-イル)フェニル)プロパン酸	486	N(3.13)	
(S)-2-アミノ-3-(4-(2-アミノ-6-((R)-1-(3'-(ジメチルアミノ)ピフェニル-4-イル))-2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリミジン-4-イル)フェニル)プロパン酸	552	N(2.66)	
(2S)-2-アミノ-3-(4-(2-アミノ-6-(1-クロロ-2,2,2-トリフルオロ-1-(4-メトキシピフェニル-2-イル)エトキシ)ピリミジン-4-イル)フェニル)プロパン酸	573	N(3.77)	10
(2S)-2-アミノ-3-(4-(6-(2,2,2-トリフルオロ-1-(5-フェニルチオフェン-2-イル)エトキシ)ピリミジン-4-イル)フェニル)プロパン酸	500	N(3.75)	
(S)-2-アミノ-3-(4-(5-(4-フェノキシフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル)プロパン酸	401	O(3.20)	
(S,E)-2-アミノ-3-(4-(2-アミノ-6-(2-(ピフェニル-4-イル)ビニル)ピリミジン-4-イル)フェニル)プロパン酸	437	N(3.17)	20
(S)-2-アミノ-3-(4-(4-アミノ-6-((R)-2,2,2-トリフルオロ-1-(3'-メトキシピフェニル-4-イル)エトキシ)ピリミジン-2-イル)フェニル)プロパン酸	539	--	
(S)-2-アミノ-3-(4-(4'-メトキシピフェニル-4-イルスルホンアミド)フェニル)プロパン酸	428	N(2.78)	
(2S)-2-アミノ-3-(4-(2-アミノ-6-(2,2,2-トリフルオロ-1-(6-(3-メトキシフェニル)ピリジン-3-イル)エトキシ)ピリミジン-4-イル)フェニル)プロパン酸	540	N(3.09)	30
(2S)-2-アミノ-3-(4-(2-アミノ-6-(2,2,2-トリフルオロ-1-(6-(2-フルオロ-3-メトキシフェニル)ピリジン-3-イル)エトキシ)ピリミジン-4-イル)フェニル)プロパン酸	558	N(3.00)	
2-アミノ-3-(5-(4'-メチルピフェニル-4-イル)-1H-インドール-3-イル)プロパン酸	371	N(1.48)	
2-アミノ-3-(5-m-トリル-1H-インドール-3-イル)プロパン酸	295	N(1.19)	
(2S)-2-アミノ-3-(4-(2-(2-メトキシフェニル)フラン-3-カルボキシアミド)フェニル)プロパン酸	358	O(2.68)	40

2-アミノ-3-(5-(1-ベンジル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-インドール-3-イル)プロパン酸	361	N(1.10)	
(2S)-2-アミノ-3-(4-(2-アミノ-6-(2,2,2-トリフルオロ-1-(6-(チオフェン-2-イル)ピリジン-3-イル)エトキシ)ピリミジン-4-イル)フェニル)プロパン酸	516	N(1.42)	
2-アミノ-3-(6-(1-ベンジル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-インドール-3-イル)プロパン酸	361	N(1.09)	
(S)-2-アミノ-3-(4-(2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)チアゾール-4-イル)メチルアミノ)フェニル)プロパン酸	422	O(3.00)	10
(S)-2-アミノ-3-(4-(4'-メトキシビフェニル-4-イルスルホンアミド)メチル)フェニル)プロパン酸	441	O(2.94)	
(S)-2-アミノ-3-(4-(3-(2-メトキシジベンゾ[b,d]フラン-3-イル)ウレイド)フェニル)プロパン酸	420	O(3.36)	
(S)-2-アミノ-3-(4-(3-(2,2-ジフェニルエチル)ウレイド)フェニル)プロパン酸	404	O(2.97)	
(S)-2-アミノ-3-(4-(フェニルエチニル)フェニル)プロパン酸	266	N(2.91)	20
(S)-2-アミノ-3-(4-(2-アミノ-6-(5-(1-メチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-イル)チオフェン-2-イル)メトキシ)ピリミジン-4-イル)フェニル)プロパン酸	410	N(1.39)	
(2S)-2-アミノ-3-(4-(2-アミノ-6-(1,1,1-トリフルオロ-3-(R)-2,2,3-トリメチルシクロペンタ-3-エニル)プロパン-2-イルオキシ)ピリミジン-4-イル)フェニル)プロパン酸	479	O(3.42)	
(2S)-2-アミノ-3-(4-(2-アミノ-6-(3-(2-ヒドロキシエチルカルバモイル)ピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)フェニル)プロパン酸	429	N(1.53)	30
(2S)-2-アミノ-3-(4-(2-アミノ-6-(3-(ピリジン-2-イルオキシ)ピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)フェニル)プロパン酸	435	N(2.11)	
(S)-2-アミノ-3-(4-(2-アミノ-6-(4-クロロ-3-(ピペリジン-1-カルボニル)フェニル)ピリミジン-4-イル)フェニル)プロパン酸	480	N(2.75)	
(2S)-2-アミノ-3-(4-(2-アミノ-6-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-(ピリジン-3-イル)フェニル)エトキシ)ピリミジン-4-イル)フェニル)プロパン酸	510	T--	40

(2S)-2-アミノ-3-(4-(2-アミノ-6-(2,2,2-トリフルオロ-1-(2-(2-メチルピリジン-4-イル)フェニル)エトキシ)ピリミジン-4-イル)フェニル)プロパン酸	524	T--	
(2S)-2-アミノ-3-(4-(2-アミノ-6-(2,2,2-トリフルオロ-1-(2-(4-メチルチオフェン-3-イル)フェニル)エトキシ)ピリミジン-4-イル)フェニル)プロパン酸	529	T--	
(2S)-3-(4-(6-(1-(2-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)-2,2,2-トリフルオロエトキシ)-2-アミノピリミジン-4-イル)フェニル)-2-アミノプロパン酸	499	T(2.86)	
(2S)-2-アミノ-3-(4-(2-アミノ-6-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-(フラン-2-イル)フェニル)エトキシ)ピリミジン-4-イル)フェニル)プロパン酸	499	T--	10
(2S)-2-アミノ-3-(4-(6-(2,2,2-トリフルオロ-1-(2-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニル)エトキシ)ピリミジン-4-イル)フェニル)プロパン酸	512	A(1.36)	
(2S)-3-(4-(6-(1-(2-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)フェニル)-2,2,2-トリフルオロエトキシ)-2-アミノピリミジン-4-イル)フェニル)-2-アミノプロパン酸	500	T(2.17)	
(2S)-2-アミノ-3-(4-(2-アミノ-6-(2,2,2-トリフルオロ-1-(2-(フラン-3-イル)フェニル)エトキシ)ピリミジン-4-イル)フェニル)プロパン酸	499	T--	
(2S)-2-アミノ-3-(4-(2-アミノ-6-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-(フラン-2-イル)-3-メトキシフェニル)エトキシ)ピリミジン-4-イル)フェニル)プロパン酸	529	T(3.32)	20
(2S)-2-アミノ-3-(4-(5-(2,2,2-トリフルオロ-1-(2-(フラン-2-イル)フェニル)エトキシ)ピラジン-2-イル)フェニル)プロパン酸	484	X--	
(2S)-3-(4-(5-(1-(2-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)-2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピラジン-2-イル)フェニル)-2-アミノプロパン酸	484	X--	
(2S)-2-アミノ-3-(4-(2-アミノ-6-(1-(4,5-ジメトキシ-2-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)-2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリミジン-4-イル)フェニル)プロパン酸	559	T(2.86)	
(2S)-2-アミノ-3-(4-(2-アミノ-6-(2,2,2-トリフルオロ-1-(2-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)フェニル)エトキシ)ピリミジン-4-イル)フェニル)プロパン酸	513	T(2.30)	30
(2S)-2-アミノ-3-(4-(2-アミノ-6-(2,2,2-トリフルオロ-1-(2-(5-メチルチオフェン-2-イル)フェニル)エトキシ)ピリミジン-4-イル)フェニル)プロパン酸	529	T--	
(2S)-2-アミノ-3-(4-(2-アミノ-6-(1-(2-(5-(ジメチルカルバモイル)フラン-2-イル)フェニル)-2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリミジン-4-イル)フェニル)プロパン酸	570	T--	
(2S)-2-アミノ-3-(4-(2-アミノ-6-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロ-2-(チオフェン-2-イル)フェニル)エトキシ)ピリミジン-4-イル)フェニル)プロパン酸	533	T(1.61)	40

(2S)-2-アミノ-3-(4-(6-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロ-2-(チオフェン-2-イル)フェニル)エトキシ)ピリミジン-4-イル)フェニル)プロパン酸	518	T(1.65)	
(2S)-2-アミノ-3-(4-(6-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロ-2-(チオフェン-3-イル)フェニル)エトキシ)ピリミジン-4-イル)フェニル)プロパン酸	518	T(3.76)	
(2S)-2-アミノ-3-(4-(6-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロ-2-(4-メチルチオフェン-2-イル)フェニル)エトキシ)ピリミジン-4-イル)フェニル)プロパン酸	532	T(3.88)	
(S)-2-アミノ-3-(4-(2-アミノ-6-((R)-2,2,2-トリフルオロ-1-(4-(6-フルオロピリジン-3-イル)フェニル)エトキシ)ピリミジン-4-イル)フェニル)プロパン酸	528	T(2.96)	10
(2S)-3-(4-(6-(1-(4-(1H-イミダゾール-1-イル)フェニル)-2,2,2-トリフルオロエトキシ)-2-アミノピリミジン-4-イル)フェニル)-2-アミノプロパン酸	499	T(2.07)	
(2S)-2-アミノ-3-(4-(6-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-(チオフェン-2-イル)フェニル)エトキシ)ピリミジン-4-イル)フェニル)プロパン酸	500	T(3.74)	
(S)-2-アミノ-3-(4-(2-アミノ-6-((R)-2,2,2-トリフルオロ-1-(4-(ピリミジン-5-イル)フェニル)エトキシ)ピリミジン-4-イル)フェニル)プロパン酸	511	T(2.67)	
(2S)-2-アミノ-3-(4-(6-(1-(2-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-4-フルオロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリミジン-4-イル)フェニル)プロパン酸	531	T(1.55)	20
(S)-2-アミノ-3-(4-(2-アミノ-6-((R)-2,2,2-トリフルオロ-1-(4-(2-メチルピリジン-4-イル)フェニル)エトキシ)ピリミジン-4-イル)フェニル)プロパン酸	524	T(2.28)	
(2S)-3-(4-(6-(1-(4-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)フェニル)-2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリミジン-4-イル)フェニル)-2-アミノプロパン酸	485	T(1.24)	
(2S)-2-アミノ-3-(4-(2-アミノ-6-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-(ピペリジン-1-イルメチル)フェニル)エトキシ)ピリミジン-4-イル)フェニル)プロパン酸	530	U(3.00)	
(2S)-2-アミノ-3-(4-(2-アミノ-6-(2,2,2-トリフルオロ-1-(2-フルオロ-4-(2-メチルピリジン-4-イル)フェニル)エトキシ)ピリミジン-4-イル)フェニル)プロパン酸	542	T(2.42)	30
(2S)-2-アミノ-3-(4-(2-アミノ-6-(1-(4-(6-クロロピリダジン-3-イル)フェニル)-2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリミジン-4-イル)フェニル)プロパン酸	545	T(3.33)	
(2S)-2-アミノ-3-(4-(2-アミノ-6-(1-(4-(4-tert-ブチルチアゾール-2-イル)フェニル)-2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリミジン-4-イル)フェニル)プロパン酸	572	T(1.82)	
(2S)-2-アミノ-3-(4-(2-アミノ-6-(2,2,2-トリフルオロ-1-(3'-メトキシ-3-(3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピフェニル-4-イル)エトキシ)ピリミジン-4-イル)フェニル)プロパン酸	619	T(3.54)	40
(2S)-2-アミノ-3-(4-(2-アミノ-6-(1-(5-クロロ-2-(3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)-2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリミジン-4-イル)フェニル)プロパン酸	547	T(3.20)	

【0324】

5.86. *in vitro* 阻害アッセイ

ヒトのTPH1、TPH2、チロシンヒドロキシラーゼ(TH)及びフェニルアラニンヒドロキシラーゼ(PH)を全て、それぞれ以下のアクセッション番号を有する遺伝子を使用して生成した：X52836、AY098914、X05290、及びU49897

。

【0325】

ヒトTPH1の全長コード配列を細菌発現ベクターpET24 (Novagen, Madison, WI, USA)中にクローニングした。発現ベクターを保有するBL21 (DE3)細胞の単一コロニーを50mlのLブロス(LB)-カナマイシン培地に接種し、振盪しながら37で終夜増殖させた。その後培養物の半分(25ml)を、1.5%の酵母抽出物、2%のBacto Peptone、0.1mMのトリプトファン、0.1mMの硫酸第一鉄アンモニウム、及び50mMのリン酸緩衝液(pH7.0)を含有する3Lの培地に移し、酸素を40%で供給し、pHを7.0に維持して、グルコースを添加して37でOD₆₀₀が6となるまで増殖させた。25で10時間かけて15%D-ラクトースを用いてTPH1の発現を誘導した。細胞を遠沈し、リン酸緩衝生理食塩水(PBS)で1回洗浄した。

10

【0326】

プテリンとの結合に基づくアフィニティークロマトグラフィにより、TPH1を精製した。細胞ペレットを、50mMのTris-Cl(pH7.6)、0.5MのNaCl、0.1%のTween-20、2mMのEDTA、5mMのDTT、プロテアーゼ阻害剤混合物(Roche Applied Science, Indianapolis, IN, USA)、及び1mMのフッ化フェニルメタンシルホニル(PMSF)を含有する溶解緩衝液(100ml/20g)に再懸濁し、細胞をマイクロフルイダイザーで溶解した。溶解物を遠心分離し、50mMのTris(pH8.0)、2MのNaCl、0.1%のTween-20、0.5mMのEDTA、及び2mMのDTTを含有する緩衝液で平衡化したプテリン結合セファロース4Bカラムに上清を装荷した。カラムを50mlのこの緩衝液で洗浄し、30mMのNaHCO₃(pH10.5)、0.5MのNaCl、0.1%のTween-20、0.5mMのEDTA、2mMのDTT、及び10%グリセロールを含有する緩衝液でTPH1を溶出した。溶出した酵素を、200mM KH₂PO₄(pH7.0)、0.5M NaCl、20mM DTT、0.5mM EDTA、及び10%グリセロールで即座に中和し、-80で保存した。

20

【0327】

ヒトのII型トリプトファンヒドロキシラーゼ(TPH2)、チロシンヒドロキシラーゼ(TH)及びフェニルアラニンヒドロキシラーゼ(PAH)を、増殖中にTHに関してはチロシンを、及びPAHに関してはフェニルアラニンを細胞に供給したことを除いて本質的に同じ方法で発現させ精製した。

30

【0328】

50mMの4-モルホリンプロパンスルホン酸(MOPS)(pH7.0)、60μMのトリプトファン、100mMの硫酸アンモニウム、100μMの硫酸第一鉄アンモニウム、0.5mMのトリス(2-カルボキシエチル)ホスフィン(TCEP)、0.3mMの6-メチルテトラヒドロプテリン、0.05mg/mlのカタラーゼ、及び0.9mMのDTTを含有する反応混合物において、TPH1活性及びTPH2活性を測定した。TPH1を7.5nMの最終濃度まで添加することにより、反応を開始させた。360nm(励起波長=300nm)での蛍光の変化を追跡することにより、反応の初速度を決定した。様々な化合物濃度でのこれらの活性を測定することにより、TPH1及びTPH2の阻害を決定し、式：

40

【数1】

$$v = b + \frac{v_0 - b}{1 + \left(\frac{[C]}{I_{c50}} \right)^D}$$

(式中、vは所定の化合物濃度Cでの初速度であり、v₀はC=0のときのvであり、bはバックグラウンドシグナルであり、Dはヒルの傾き(およそ1に等しい)であり、I_c

50

5_0 は最大の酵素活性の半分を阻害する化合物の濃度である)を使用して、所定の化合物の効力を算出した。

【0329】

ヒトのTH活性及びPAH活性を、それぞれL-[3,4-³H]-チロシン及びL-[4-³H]-フェニルアラニンを使用して生成された³H₂Oの量を測定することにより決定した。初めに酵素(100 nM)を0.1 mMのその基質とともに約10分間インキュベートし、50 mMのMOPS (pH 7.2)、100 mMの硫酸アンモニウム、0.05%のTween-20、1.5 mMのTCEP、100 μMの硫酸第一鉄アンモニウム、0.1 mMのチロシン又はフェニルアラニン、0.2 mMの6-メチルテトラヒドロプテリン、0.05 mg/mlのカタラーゼ、及び2 mMのDTTを含有する反応混合物に添加した。反応を10分間~15分間進行させ、2 M HClを添加することにより停止させた。その後混合物を活性炭を通して濾過し、濾液の放射活性をシンチレーション計測により決定した。TH及びPAHに対する化合物の活性を、このアッセイを使用して決定し、TPH1及びTPH2に対する場合と同じ方法で算出した。

【0330】

5.87. 細胞ベースの阻害アッセイ

2種類の細胞株をスクリーニングに使用した: RBL2H3は、TPH1を含有し、自発的に5-ヒドロキシトリプタミン(5HT)を産生するラット肥満細胞腫細胞株であり、BONは、TPH1を含有し、5-ヒドロキシトリプトファン(5HTP)を産生するヒトカルチノイド細胞株である。CBAを96ウェルプレート形式で行った。HPLCで使用した移動相は、100 mM 酢酸ナトリウム(pH 3.5)を97%、及びアセトニトリルを3%含有するものであった。WatersのC18カラム(4.6 mm x 50 mm)をWatersのHPLC(モデル2795)とともに使用した。多チャンネル蛍光光度計(モデル2475)を使用して、励起波長を280 nm、及び発光波長を360 nmに設定することにより、通過液をモニタリングした。

【0331】

RBL CBA: 細胞を3時間~4時間完全培地(5%ウシ血清を含有する)で増殖させ、細胞をプレートウェル(7K細胞/ウェル)に接着させた。その後化合物を0.016 μM~11.36 μMの濃度範囲で各ウェルに添加した。対照は、化合物が全く存在しない完全培地中の細胞であった。37°Cで3日間のインキュベート後に細胞を回収した。化合物が存在しない場合の細胞の集密度は95%を超えていた。培地をプレートから取り出し、細胞を等量の0.1 N NaOHで溶解した。細胞溶解物の大部分を等量の1 M TCAと混合することにより処理した後、ガラス繊維を通して濾過した。5HT濃度を分析するために、濾液を逆相HPLCに装荷した。また、細胞溶解物をほんの一部採取して、用いた濃度での化合物の細胞毒性を反映する細胞のタンパク質濃度を測定した。BCA法を使用することにより、タンパク質濃度を測定した。

【0332】

化合物で処理していない細胞における5HTレベルの平均値を、上記の式に従ったIC₅₀導出において最大値として使用した。5HTの最小値は、0に設定されるか、又は細胞毒性がない最大濃度の化合物で処理した細胞から求められる。

【0333】

BON CBA: 5%ウシ血清を含む等量のDMEM及びF12K中において3時間~4時間細胞を増殖させ(20K細胞/ウェル)、化合物を0.07 μM~50 μMの濃度範囲で添加した。細胞を37°Cで終夜インキュベートした。その後50 μMの培養上清を5HTP測定のために採取した。上清を等量の1 M TCAと混合した後、ガラス繊維を通して濾過した。5HTP濃度測定のために、濾液を逆相HPLCに装荷した。PromegaのCelltiter-Glo発光細胞生存率アッセイで残存細胞を処理することにより、細胞生存率を測定した。その後RBL CBAと同じ方法で化合物の効力を算出した。

【0334】

本明細書で引用された全ての参考文献(例えば特許及び特許出願)はその全体が本明細

10

20

30

40

50

書中に援用される。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

international application No PCT/US2010/055363

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
INV. A61K31/198	A61K31/343	A61K31/404
A61K31/4155	A61K31/4192	A61K31/426
A61K31/497	A61K31/505	A61K31/506
		A61K31/405
		A61K31/44
		A61K31/53
		A61K31/415
		A61K31/4965
		A61P35/00
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data, EMBASE, BIOSIS, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2008/037476 A1 (NOVARTIS AG [CH]; ALBERT RAINER [CH]; COOKE NIGEL GRAHAM [CH]; LEWIS I) 3 April 2008 (2008-04-03) * abstract; compounds 78,79 page 23, paragraph 3	1-5, 10
X	WO 2007/089335 A2 (LEXICON GENETICS INC [US]; DEVASAGAYARAJ AROKIASAMY [US]; JIN HAIHONG) 9 August 2007 (2007-08-09) the whole document page 42, paragraph 2	1-4, 7, 8, 10, 11
X	WO 2009/042733 A1 (LEXICON PHARMACEUTICALS INC [US]; BEDNARZ MARK S [US]; DE PAUL SUSAN []) 2 April 2009 (2009-04-02) the whole document page 7, paragraph 3	1-4, 7, 8, 10-15
	-/--	
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *Z* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 14 January 2011		Date of mailing of the international search report 21/01/2011
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Jakobs, Andreas

2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/US2010/055363

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2008/073933 A2 (LEXICON PHARMACEUTICALS INC [US]; DEVASAGAYARAJ AROKIASAMY [US]; JIN H) 19 June 2008 (2008-06-19) the whole document page 18, line 27 claim 52 pages 33-62	1-4, 7, 8, 10-15
X	EP 1 477 482 A1 (AJINOMOTO KK [JP]) 17 November 2004 (2004-11-17) the whole document	1-4, 8
X	US 2009/088447 A1 (BEDNARZ MARK S [US] ET AL) 2 April 2009 (2009-04-02) * abstract paragraph [0036]; claims 31,32	1-4, 7, 8, 10-15
X	WO 02/060492 A1 (CYTOPIA PTY LTD [AU]; BURNS CHRISTOPHER JOHN [AU]; WILKS ANDREW FREDER) 8 August 2002 (2002-08-08) * abstract page 4 page 17, lines 1-2 page 41, line 5 claims 1,6,34	1-4, 7-10
X	EP 1 481 965 A1 (ENDO HITOSHI [JP]) 1 December 2004 (2004-12-01) the whole document paragraph [0244]; compounds 67,76,78,107	1-4, 10
X	WO 01/12189 A1 (PHARMACIA & UPJOHN SPA [IT]; UPJOHN CO [US]; PEVARELLO PAOLO [IT]; ORS) 22 February 2001 (2001-02-22) * abstract; compound 483 page 41, paragraph 5 - page 85	1-5, 7-9
X	WO 2009/010139 A2 (MERCK PATENT GMBH [DE]; EGGENWEILER HANS-MICHAEL [DE]; SIRRENBURG CHRI) 22 January 2009 (2009-01-22) * abstract page 60 - page 64; compound A806 page 138 - page 146 page 148	1-5, 7-10
X	WO 2007/131764 A2 (JERINI AG [DE]; ZISCHINSKY GUNTHER [DE]; STRAGIES ROLAND [DE]; OSTERKA) 22 November 2007 (2007-11-22) the whole document	1-5, 7-9
X	WO 2008/081537 A1 (HUMAN CELL SYSTEMS INC [JP]; ENDOU HITOSHI [JP]; KANAI YOSHIKATSU [JP]) 10 July 2008 (2008-07-10) the whole document	1-5, 7, 8

2

-/--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/US2010/055363

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,P	CN 101 591 332 A (LAIKIKEN MEDICATION CO LTD [US]) 2 December 2009 (2009-12-02) the whole document -----	1-4, 7, 8, 10-15
A	WO 2009/002964 A1 (LEXICON PHARMACEUTICALS INC [US]; BROWN PHILIP MANTON [US]; LIU QINGYU) 31 December 2008 (2008-12-31) the whole document -----	1-15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2010/055363

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2008037476	A1	03-04-2008	AU 2007302262	A1 03-04-2008
			CA 2664268	A1 03-04-2008
			CN 101522646	A 02-09-2009
			EP 2081916	A1 29-07-2009
			JP 2010504932	T 18-02-2010
			KR 20090057070	A 03-06-2009
			US 2010087491	A1 08-04-2010
WO 2007089335	A2	09-08-2007	AU 2006337137	A1 09-08-2007
			CA 2635531	A1 09-08-2007
			CN 101351451	A 21-01-2009
			EA 200870127	A1 27-02-2009
			EC SP088590	A 27-11-2008
			EP 1984344	A2 29-10-2008
			JP 2009522265	T 11-06-2009
			KR 20080081159	A 08-09-2008
			NZ 568946	A 30-07-2010
			ZA 200805192	A 25-11-2009
			WO 2009042733	A1
AU 2008304439	A1 02-04-2009			
CA 2700835	A1 02-04-2009			
CN 101809018	A 18-08-2010			
EA 201070410	A1 29-10-2010			
EC SP100076	A 30-04-2010			
EP 2203444	A1 07-07-2010			
KR 20100063736	A 11-06-2010			
PE 07422009	A1 08-07-2009			
US 2009088447	A1 02-04-2009			
UY 31364	A1 02-03-2009			
WO 2008073933	A2	19-06-2008		
			AU 2007333120	A1 19-06-2008
			CA 2672233	A1 19-06-2008
			EA 200970575	A1 30-12-2009
			EC SP099413	A 31-07-2009
			EP 2091940	A2 26-08-2009
			JP 2010512416	T 22-04-2010
			KR 20090087916	A 18-08-2009
			US 2009286817	A1 19-11-2009
			US 2010311764	A1 09-12-2010
			US 2008153852	A1 26-06-2008
			ZA 200903367	A 25-08-2010
EP 1477482	A1	17-11-2004	AT 464299	T 15-04-2010
			AU 2003211560	A1 09-09-2003
EP 1477482	A1		WO 03070709	A1 28-08-2003
			JP 4470219	B2 02-06-2010
US 2009088447	A1	02-04-2009	AR 068558	A1 18-11-2009
			AU 2008304439	A1 02-04-2009
			CA 2700835	A1 02-04-2009
			CN 101809018	A 18-08-2010
			EA 201070410	A1 29-10-2010
			EC SP100076	A 30-04-2010
			EP 2203444	A1 07-07-2010
			KR 20100063736	A 11-06-2010

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2010/055363

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		PE 07422009 A1	08-07-2009
		WO 2009042733 A1	02-04-2009
		UY 31364 A1	02-03-2009
WO 02060492	A1 08-08-2002	CA 2436487 A1	08-08-2002
		EP 1363702 A1	26-11-2003
		JP 2004528295 T	16-09-2004
		US 2006069084 A1	30-03-2006
		US 2004102455 A1	27-05-2004
EP 1481965	A1 01-12-2004	AU 2003208105 A1	02-09-2003
		CA 2475434 A1	14-08-2003
		CN 1630632 A	22-06-2005
		WO 03066574 A1	14-08-2003
		US 2005119256 A1	02-06-2005
WO 0112189	A1 22-02-2001	AR 026122 A1	29-01-2003
		AT 305782 T	15-10-2005
		AU 4971400 A	13-03-2001
		BG 106480 A	30-09-2002
		BR 0013143 A	11-06-2002
		CA 2383555 A1	22-02-2001
		CN 1373662 A	09-10-2002
		CZ 20020422 A3	13-11-2002
		DE 60023012 T2	20-07-2006
		DK 1202733 T3	31-10-2005
		EE 200200065 A	15-04-2003
		EP 1202733 A1	08-05-2002
		ES 2249270 T3	01-04-2006
		HR 20020128 A2	30-04-2003
		HU 0203542 A2	28-05-2003
		IS 6265 A	11-02-2002
		JP 2003507329 T	25-02-2003
		MA 25493 A1	01-07-2002
		MX PA02001498 A	21-07-2003
WO 0112189	A1	NO 20020684 A	03-04-2002
		NZ 517237 A	27-02-2004
		OA 12046 A	02-05-2006
		PL 353455 A1	17-11-2003
		SK 1812002 A3	04-02-2003
		US 7034049 B1	25-04-2006
		ZA 200201511 A	28-05-2003
WO 2009010139	A2 22-01-2009	AR 067506 A1	14-10-2009
		AU 2008278032 A1	22-01-2009
		CA 2694475 A1	22-01-2009
		CN 101743229 A	16-06-2010
		DE 102007032739 A1	15-01-2009
		EA 201000098 A1	30-06-2010
		EP 2164833 A2	24-03-2010
		JP 2010533132 T	21-10-2010
		KR 20100044846 A	30-04-2010
		US 2010234324 A1	16-09-2010
WO 2007131764	A2 22-11-2007	AR 060901 A1	23-07-2008
		AU 2007251756 A1	22-11-2007
		CA 2652101 A1	22-11-2007

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2010/055363

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		CN 101448818 A	03-06-2009
		EP 2024357 A2	18-02-2009
		JP 2009536961 T	22-10-2009
		KR 20090017512 A	18-02-2009
		RU 2008148943 A	20-06-2010
		US 2009203745 A1	13-08-2009
		ZA 200809074 A	26-08-2009
WO 2008081537	A1 10-07-2008	NONE	
CN 101591332	A 02-12-2009	NONE	
WO 2009002964	A1 31-12-2008	AU 2008268494 A1	31-12-2008
		CA 2691003 A1	31-12-2008
		CN 101784269 A	21-07-2010
		EA 201070058 A1	30-06-2010
		EP 2170306 A1	07-04-2010
		JP 2010531888 T	30-09-2010
		KR 20100037047 A	08-04-2010
		US 2009005381 A1	01-01-2009

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/44 (2006.01)		A 6 1 K 31/44		4 C 2 0 4
A 6 1 K 31/426 (2006.01)		A 6 1 K 31/426		4 C 2 0 6
A 6 1 K 31/405 (2006.01)		A 6 1 K 31/405		
A 6 1 K 31/341 (2006.01)		A 6 1 K 31/341		
C 0 7 D 307/83 (2006.01)		C 0 7 D 307/83		
A 6 1 K 31/343 (2006.01)		A 6 1 K 31/343		
A 6 1 P 35/00 (2006.01)		A 6 1 P 35/00		
A 6 1 P 43/00 (2006.01)		A 6 1 P 43/00	1 1 1	
C 0 7 D 251/16 (2006.01)		C 0 7 D 251/16	C	
C 0 7 D 239/34 (2006.01)		C 0 7 D 239/34		
C 0 7 D 401/04 (2006.01)		C 0 7 D 401/04		
C 0 7 D 403/04 (2006.01)		C 0 7 D 403/04		
C 0 7 D 241/20 (2006.01)		C 0 7 D 241/20		
C 0 7 D 403/12 (2006.01)		C 0 7 D 403/12		
C 0 7 D 213/74 (2006.01)		C 0 7 D 213/74		
C 0 7 D 409/12 (2006.01)		C 0 7 D 409/12		
C 0 7 D 405/12 (2006.01)		C 0 7 D 405/12		
C 0 7 D 417/12 (2006.01)		C 0 7 D 417/12		
C 0 7 D 413/12 (2006.01)		C 0 7 D 413/12		
C 0 7 D 277/20 (2006.01)		C 0 7 D 277/34		
C 0 7 D 277/34 (2006.01)		C 0 7 D 209/20		
C 0 7 D 209/20 (2006.01)		C 0 7 D 307/68		
C 0 7 D 307/68 (2006.01)				

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, T M), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, R S, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, I D, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO , NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

Fターム(参考) 4C055 AA01 BA01 CA02 CA33 DA52 DB08
 4C063 AA01 BB01 BB07 BB08 BB09 CC29 CC34 CC43 CC51 CC62
 CC75 CC92 DD03 DD04 DD12 DD22 DD25 DD29 DD42 EE01
 4C086 AA01 AA02 BA03 BA06 BC14 BC42 BC48 BC64 BC67 BC69
 BC82 GA02 GA04 GA07 GA08 GA09 GA10 GA12 MA01 MA04
 NA14 ZB26 ZC02
 4C204 BB01 CB03 DB18 EB02 FB01 GB07
 4C206 AA01 AA02 FA53 MA01 MA04 NA14 ZB26 ZC02